

**UNTERSUCHUNGEN ZUR NEUROPHYSIOLOGIE
DER RETINA MITTELS
PHOSPHENSCHWELLENMESSUNG
UND VERGLEICHENDER
ELEKTRORETINOGRAPHIE**

Heribert A. Heilmair

1974

Aus dem Kinderzentrum und der Forschungsstelle für soziale Pädiatrie
und Jugendmedizin der Universität München
Direktor: Prof. Dr. med. Th. Hellbrügge

UNTERSUCHUNGEN ZUR NEUROPHYSIOLOGIE DER RETINA
MITTELS PHOSPENSCHWELLENMESSUNG
UND VERGLEICHENDER ELEKTRORETINOGRAPHIE

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig Maximilians-Universität zu München



vorgelegt von
Heribert A. Heilmair
aus
München

1974

Mit Genehmigung der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. Th. Hellbrügge

Mitberichterstatter: Prof. Dr. med. O.-E. Lund

Dekan: Prof. Dr. med. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 17.12.1974



Meinen Eltern
gewidmet

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
PROBLEMSTELLUNG	1
LITERATURÜBERSICHT	3
I Die Retina	3
II Das Elektroretinogramm	9
III Das Elektrophosphen	12
IV Die Rauschdroge Morphin	18
METHODIK	21
I Versuchsplan	21
II Das Untersuchungsgut	22
III Meßtechnik	26
(Phosphenschwellenmessung - Elektroretinographie)	
EIGENE ERGEBNISSE	33
I Kontrollgruppe	33
II Gruppe der Morphinsüchtigen	42
DISKUSSION	55
SCHLUSSFOLGERUNGEN	63
ZUSAMMENFASSUNG	65
LITERATUR	66
DANKSAGUNG	72
LEBENS LAUF	73

PROBLEMSTELLUNG

An der FORSCHUNGSSTELLE FÜR SOZIALE PÄDIATRIE UND JUGENDMEDIZIN der UNIVERSITÄT MÜNCHEN wurden seit 1972 im Rahmen der Behindertenbetreuung an blinden Kindern Phosphenschwellenmessungen im Sinne eines weiteren Beitrags zur Differentialdiagnose retinaler Schäden durchgeführt (MEIER-KOLL 1972 b und 1973). Die Ergebnisse dieser Untersuchungen, bei denen die Netzhaut mit elektrischen Reizserien stimuliert wurde, ließen den Schluß zu, daß bestimmte retinale Strukturen, deren Funktion auf dem Mechanismus der lateralen Inhibition beruht, wie ein Filter wirken, der für Impulsreihen bestimmter Frequenzen eine Durchlässigkeit besitzt, gegenüber solchen anderer Frequenzen nicht.

Es war nun das Anliegen dieser Arbeit, eine weitergehende Interpretation dieses Frequenzfilterverhaltens der Netzhaut, in der GRANIT (1950) einen "komplexen Mikrokosmos eines nervösen Zentrums" sah, zu erzielen. Zudem versprach das Studium dieses neurophysiologischen Vorgangs auch in Hinsicht auf die Grundlagenforschung im Bereich des gesamten Zentralnervensystems von Interesse zu sein, stellt doch die Retina einen nach außen verlagerten Teil des Gehirns dar (WALLRAFF 1963).

Für das experimentelle Vorgehen wurde die schon genannte Phosphenschwellenmessung als subjektive, psychophysische und die Elektoretinographie (ERG) als objektive Methode gewählt, wobei sich vor allem die Kombination beider im Sinne eines neurologisch-diagnostischen Verfahrens zu bewähren hatte.

Zur Darstellung der Beeinflussung des erwähnten retinalen Frequenzfilters wurde die Rauschdroge Morphin gewählt. Dabei stand auch die augenblickliche Aktualität dieses Suchtmittels bezüglich des weltweiten Drogenmißbrauchs etwas im Blickpunkt. Zugleich jedoch sollte mit der Einbeziehung dieses Alkaloids, beziehungsweise morphinsüchtiger Jugendlicher in das experimentelle Programm eine Anwendungsmöglichkeit der Kombination von Phosphenschwellenmessung und vergleichender Elektoretinographie demonstriert werden.

Die anschließend folgende Übersicht beschreibt nun zunächst die zum Verständnis der eigenen Untersuchungen notwendigen histologischen und ultrastrukturellen Grundelemente der Netzhaut und ihre Physiologie. Dazu kommen jeweils eine Abhandlung über das Wesen der Phosphenschwellenmessung und der Elektroretinographie sowie eine kurze Schilderung der Chemie und Pharmakologie der Droge Morphin.

LITERATURÜBERSICHT

I Die Retina

Histologie

Die Histologie der Retina ist schon 1894 von RAMON Y CAYAL (zitiert nach MÜLLER-LIMMROTH 1959) eingehend untersucht worden. Zur besseren Orientierung sei die Histotopographie der pars optica retinae, so, wie sie das Lichtmikroskop liefert, geschildert (Abb. 1), wobei die in Klammern gesetzten Buchstaben und Zahlen als Hinweise für eben genannte Abbildung zu verstehen sind.

Das Pigmentepithel (1), durch eine Basalmembran (Ba) mit Chorioidea (Ch) verbunden, ist die äußerste Schicht der Retina. In Richtung auf den Glaskörper (GK) hin, also nach innen zu, schließen sich folgende Strukturen an:

- Die Schicht der Photorezeptoren (2)
- Die membrana limitans externa (3)
- Die äußere Körnerschicht (4)
- Die äußere plexiforme Schicht (5)
- Die innere Körnerschicht (6)
- Die innere plexiforme Schicht (7)
- Die Schicht der multipolaren Ganglienzellen (8)
- Die Optikusfaserschicht (9)
- Die membrana limitans interna (10)

Aus diesem Aufbau heraus ergeben sich drei zelluläre Hauptschichten (TAMAR 1972):

Die Rezeptorenschicht mit Stäbchen (St) und Zapfen (Z) zusammen mit der äußeren Körnerschicht, die deren Zellkerne enthält, die innere Körnerschicht mit den Horizontalzellen (Ho), den Bipolaren (Bi), den Amakrinen (Am) und zuletzt die Schicht der multipolaren Ganglienzellen (G), wobei die beiden Plexiformenschichten jeweils die Lokalisation der vertikalen und horizontalen synaptischen Verknüpfungen darstellen.

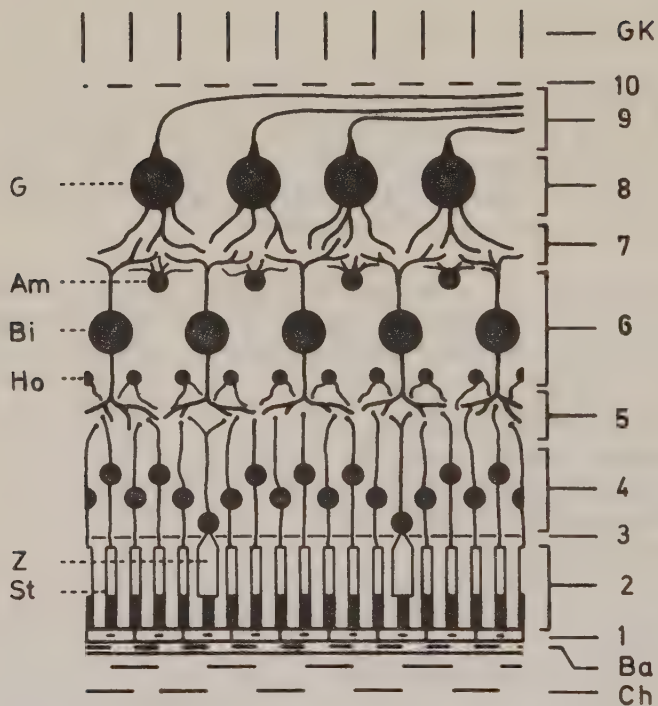


Abb. 1: Histotopographie der Retina.
(Zahlen- und Buchstabenangaben entsprechen den im Text in Klammern gesetzten.)

Die arteria centralis retinae, die über den nervus opticus in die Netzhaut eintritt, teilt sich in der Opticusfaserschicht in zahlreiche Ästchen auf, um schließlich mit ihren Endkapillaren die Gewebsversorgung bis zur membrana limitans externa zu gewährleisten. Die Photorezeptoren und das Pigmentepithel werden per diffusionem von der Chorioidea ernährt.

Durch die Erfindung des Elektronenmikroskops konnten weitere Erkenntnisse über die Ultrastruktur der Retina und ihrer komplizierten Schaltungen gewonnen werden. Hier sei unter anderem auf die jüngsten Arbeiten von POLYAK (1957), MISSOTEN (1960) und DOWLING und BOYKOTT (1966) hingewiesen. Die Mikroelektrodenteknik wie sie von GRANIT (1947), HARDRIDGE (1947) und KUFFLER (1953) et al. durchgeführt wurde, brachte ebenso eine Bereicherung wie die grundlegenden Forschungen von WALD (1937 und 1960) über die Biochemie der Sehpigmente.

Ultrastruktur und Physiologie der Retina

In den Membranen der äußeren Segmente der Photorezeptoren der Vertebraten wurden bisher 4 lichtempfindliche Chromoproteide entdeckt, von denen die wichtigsten das Rhodopsin der Stäbchen und das Jodopsin der Zapfen sind. Sie bestehen jeweils aus zwei Komponenten. Die erste ist ein Apoprotein, nämlich das Stäbchen-Opisin oder das im Aufbau unterschiedliche Zapfen-Opisin, während die zweite, die prosthetische Gruppe, das Retinin-1 ist (WALD 1968), ein Vitamin - A₁ - Aldehyd, dessen Ausgangsstoffe das Vitamin A₁ oder dessen Provitamine sind.

Der Retinin 1 - Opisin - Komplex, also Rhodopsin, ist wenn er photosensibel sein soll, in "cis-Bindung" vorhanden. Durch Einwirken von Lichtquanten wird die "cis" - in eine "trans-Bindung" umgewandelt (Photoisomerisierung) und es entsteht als erster Schritt der damit eingeleiteten Rhodopsin-Bleichung das Prolumirhodopsin. Weitere Stufen sind das Lumirhodopsin und das Metarhodopsin I und II. Letztere werden mit dem Auftreten des "frühen Rezeptorpotentials" (Early Receptor Potential, ERP) in Verbindung gebracht, dessen Verlauf in zwei Phasen stattfindet und deren Polaritäten von CONE (1967) et al. beschrieben wurden. Das ERP soll Ladungsverschiebungen und damit

Veränderungen der Membraneigenschaften der Rezeptoren bewirken, besonders in Hinsicht auf die Funktion der "Natrium-Pumpe". Mit diesem Vorgang wird auch das Auftreten des "späten Rezeptorpotentials" (Late-RP) in Verbindung gebracht, welches dann Erregungen in den vertikal geschalteten Bipolaren initiieren soll (TAMAR 1972). Das ERP und das Late-RP sind Bestandteile der a-Welle des Retinogramms. In diesem Zusammenhang interessiert auch noch ein gleichzeitig im Pigmentepithel auftretendes Potential (TAMAR 1972).

Als letzte Stufe des Rhodopsinabbaus folgt die Spaltung in trans-Retinin-1 und Opsin. Zur Regenerierung der Sehpigmente ist neben ausreichender Zufuhr von Vitamin A oder dessen Provitaminen eine spezifische Isomerase vom Typ einer Alkoholdehydrogenase nötig (CARLSON 1966).

Nach der 1904 von KRIES entwickelten (zitiert nach MÜLLER-LIMMROTH 1959) und mit geringen Einschränkungen heute noch gültigen Duplizitätstheorie sind in der gemischten Retina - sie enthält Stäbchen und Zapfen - am Tage vorwiegend die farbaktiven Zapfen (photopischer Mechanismus) und in der Dämmerung die nicht farbaktiven Stäbchen (skotopischer Mechanismus) in Funktion.

Die Möglichkeit des Farbsehens wird beim Menschen auf die Funktion von mindestens drei spezifischen Zapfen-Rezeptoren (Blau-, Rot-, Grün-Rezeptor) zurückgeführt, die durch unterschiedlichen Gehalt an Sehpigment bei bestimmten Wellenlängen eine maximale bzw. minimale Lichtabsorption zeigen (REIN-SCHNEIDER 1964).

Über die Synapsen der äußeren plexiformen Schicht stehen die Photorezeptoren mit der inneren Körnerschicht in Verbindung, die, wie bereits dargestellt, die Horizontalzellen, Bipolaren und Amakrinen enthält.

Die H o r i z o n t a l z e l l e n sind lateral orientiert. Das bedeutet, daß sie einen horizontalen Faserverlauf haben. Die maximale Ausdehnung ihrer Fortsätze beträgt 1 mm (TAMAR 1972). Die Dendriten stehen in der Peripherie der Retina mit ungefähr 12 Zapfen in Verbindung, während es in zentralen Arealen nur etwa 6 sind (POLYAK 1957).

Die Neuriten haben mit Stäbchen und Zapfen Kontakt. Verbindungen von Horizontalzellen untereinander konnten beim Primaten nicht dargestellt werden (DOWLING und BOYKOTT 1966).

Die Bipolaren, vertikal bezüglich ihres Faserverlaufs gelagert, schicken jeweils einen Dendriten in die äußere plexiforme Schicht, verästeln sich hier in einem Durchmesser von $50\text{ }\mu\text{m}$ und stehen mit den Photorezeptoren in Verbindung. Die Neuriten jedoch haben in der inneren plexiformen Schicht mit den multipolaren Ganglienzellen synaptische Verknüpfungen. POLYAK (1957) zeigte, daß einzelne Photorezeptoren mit einer Bipolaren und die Mehrzahl der Bipolaren mit einer Ganglienzelle in Verbindung stehen, also eine Konvergenz der vertikal geschalteten Neurone vorhanden ist. Diese Art der Verknüpfung stellt ein wesentliches Merkmal des noch zu erwähnenden rezeptiven Feldes dar. Zusätzlich fanden DOWLING und BOYKOTT (1965) Verknüpfungen mit Amakrinen, deren Feinstrukturen im Folgenden behandelt werden.

Wie die Horizontalzellen sind die Amakrinen horizontal orientiert und bilden damit einen lateralen Plexus. Sie haben keine Neuriten. Ihre Dendriten gehen in die innere plexiforme Schicht und breiten sich hier in einem Durchmesser von 100 bis $300\text{ }\mu\text{m}$ aus. (TAMAR 1972). Neben einer Verknüpfung mit den multipolaren Ganglienzellen sind ihre Dendriten vor allem mit Neuritenfortsätzen der Bipolaren, präsynaptisch in Bezug auf die Bipolar-Ganglienzell-Synapse, in Verbindung, die als Bipolar - Amakrine - Synapse bezeichnet wird. Zusätzlich konnten DOWLING und BOYKOTT (1966) noch das Vorhandensein einer Amakrin - Bipolar - Synapse zeigen, während Verbindungen der Amakrinen untereinander nicht festgestellt werden konnten (DOWLING und BOYKOTT 1965).

Die besondere Art der Verknüpfung zwischen den Bipolaren und den Amakrinen, nämlich die Bipolar-Amakrine- und die Amakrin-Bipolare-Synapse (reziproke Synapsen), läßt den Schluß auf eine besondere Art von Interaktion zu, nämlich die der lateralen Inhibition (TAMAR 1972).

Ebenso könnten die Horizontalzellen Basiselement einer reziproken Interaktion zwischen den Photorezeptoren sein (TAMAR 1972).

Auf die innere plexiforme Schicht folgt die der m u l t i p o -
l a r e n G a n g l i e n z e l l e n . Ihre Dendriten dienen
den eben geschilderten Verknüpfungen zwischen Bipolaren und Ama-
krinen, während ihre Neuriten den nervus opticus aufbauen.

Derjenige radiäre Bereich der Retina, der einer einzelnen Gang-
lienzelle seine erregenden Potentiale mitteilt, wird, funktionell
betrachtet, r e z e p t i v e s F e l d genannt. Es besitzt ei-
ne zentrale und eine periphere Zone, die in einem Antagonismus zu-
einander stehen. Das bedeutet, daß bei getrennter Stimulation die-
ser unterschiedlichen Anteile in der Ganglienzelle entgegengesetzte
Antwortpotentiale hervorgerufen werden. Die Photorezeptoren der zen-
tralen Zone übertragen über die Bipolaren, die der peripheren Zone
über die Amakrinen (TAMAR 1972). Die einzelnen rezeptiven Felder
überlagern sich zudem funktionell (HIWATASHI, YASUDA und NAGATA
1967).

II Das Elektoretinogramm

Physiologie

Der Entdecker des Elektoretinogramms (ERG), HOLMGREN, stellte 1865 fest, daß ein dunkeladaptiertes Auge nach Belichtung, also nach einem für das Sehorgan *a d ä q u a t e n* Reiz, sein Ruhepotential ändert (zitiert nach MÜLLER-LIMMROTH 1959). Er maß dieser Methode, die eine *o b j e k t i v e* Aussage über die Lichteinwirkung auf die Netzhaut gestattet, große Bedeutung zu (zitiert nach GRANIT 1947). Bereits 1907 konnten v.BRÜCKE und GARTEN (zitiert nach MÜLLER-LIMMROTH 1959) die Gleichartigkeit der Vertebraten-ERGs demonstrieren. Daß die Form des Wirbeltier ERGs auch für den Menschen zutrifft, wurde durch Studien von ADRIAN, GRANIT, HARTLINE, KARPE, MONNIER, STRAUB, VANÝSEK et al. eindeutig bewiesen (zitiert nach MÜLLER-LIMMROTH 1959).

Das ERG entspricht abgeleiteten Netzhautpotentialen (SCHMIDT 1971). Zwischen vorderem und hinterem Augenpol besteht ein Ruhepotential, das sogenannte Bestandpotential (REIN-SCHNEIDER 1964), das von sämtlichen Teilen der Retina stammt, wobei sich die Photorezeptoren gegenüber der Opticusfaserschicht negativ verhalten.

Wird auf das Auge eine Haftschalenelektrode als differente Elektrode angelegt und zudem eine indifferente an Stirn oder Schläfe befestigt, so reagiert die Retina auf Lichtreize, also *adäquate* Stimuli, mit dem Aufbau eines Erregungspotentials (SCHMIDT 1971). Diese bioelektrische Erscheinung kann bei geeigneter Abschirmung (Faraday-Käfig) über eine Verstärkeranlage registriert werden.

Im Detail beginnt das ERG mit dem negativen Vorschlag (a-Welle), dem dann die positive Eintrittsschwankung (b-Welle) folgt (MÜLLER-LIMMROTH 1959). Zur Verdeutlichung sei auf Abb. 5 hingewiesen, die ein im Rahmen dieser Arbeit gewonnenes ERG eines Kontroll-Probanden zeigt. Häufig schließt sich noch eine sekundäre Erhebung (c-Welle) an, die jedoch mit der üblichen RC-Verstärkertechnik nicht zu fassen ist (SCHMIDT 1971). Ähnlich ist es mit der ebenfalls beschriebenen d-Welle, die nach dem Ende der Belichtung auftaucht.

Im aufsteigenden Teil der b-Welle des Menschen fanden MOTOKAWA und MITA (1942) noch die x-Welle. Für klinische Untersuchungen hat sich nach STRAUB (1961) die vereinfachte Form des Retinogramms bewährt, bei der nur a- und b-Welle sowie die Amplitude A (siehe Abb. 5) berücksichtigt werden.

Neben der Lichtreiz-Leuchtdichte, der Stimulusdauer und der Reizfrequenz, hängt die Ausbildung des ERGs noch besonders vom Adaptationszustand des Auges ab. Bei Dunkeladaptation (skotopisches ERG) ist die a-Welle klein und die b-Welle sinusförmig, während bei Helladaptation (photopisches ERG) die a-Welle in eine a_1 - und a_2 -Komponente zerfällt und zusätzlich noch die x-Welle auftritt (MÜLLER-LIMMROTH 1959).

Die Phasenanalyse des ERGs ergab, daß es sich um Teilpotentiale handelt, die interferieren. Nach der Differenzkonstruktion von GRANIT (1947) besteht das ERG aus drei monophasischen Teilpotentialen:

- Phase P I : langsam ansteigend, positiv
- Phase P II: schnell ansteigend, positiv
- Phase P III: schnell ansteigend, negativ

Mittels zunehmender Narkotisierung eines Versuchstiers gelang es GRANIT, die einzelnen Phasen zu löschen. Auf diese Weise konnte die Differenzkonstruktion gestützt werden. Aus diesen Ergebnissen resultiert, daß das Teilpotential P III für die nach unten gerichtete, negative a-Welle verantwortlich ist, P II für die sich rasch anschließende positive b-Welle, während der Verlauf der c- und d-Welle als Produkt von Interferenzen aller drei Teilpotentiale zu verstehen ist (REIN-SCHNEIDER 1964).

Die Frage nach dem Ursprung dieser Teilpotentiale konnte mit Hilfe der Mikroelektrodenteknik geklärt werden, welche die Ableitung der Aktivitäten einzelner retinaler Zellen ermöglichte (OTTOSON und SVAETICHIN (1953), BRINDLEY (1956), DOWLING (1967) et al.). Gemäß der zitierten Arbeiten entwickelt sich die a-Welle, bzw. das sie initierende Teilpotential P III im Bereich der äußeren plexiformen Schicht. Die b-Welle hingegen hat nach BROWN und

WATANABE (1965) sowie nach POPPELE und MAFFEI (1967) ihren Ursprung in der inneren Körnerschicht und hier vor allem bei den Bipolaren, während die c-Welle als Ausdruck eines im Pigment - epithel auftretenden Potentials angesehen wird. Dabei ist noch zu erwähnen, daß jenes letztgenannte Potential gleichzeitig von Aktionsströmen der Irismuskulatur überlagert werden kann (STRAUB 1961). Die multipolaren Ganglienzellen sind nicht an der Bildung des ERGs beteiligt, ein Faktum, das besonders in der Differentialdiagnose retinaler Schäden Bedeutung hat (STRAUB 1961).

Die pharmakologischen Einflüsse auf das ERG

Neben der Tatsache, daß Sauerstoffmangel, Druckeinwirkung, Temperaturveränderung und Variation des Ionenmilieus teilweise den Verlauf des ERGs erheblich stören (MÜLLER-LIMMROTH 1959), sind natürlich auch spezifische pharmakologische Einflüsse auf das ERG von Interesse. Aus verständlichen Gründen steht nur Versuchsmaterial aus Tierexperimenten zur Verfügung.

MÜLLER-LIMMROTH (1959) zeigte, daß unter Strychnin die b- und d-Welle steiler wurde. Phystigmin dämpfte nach kurzer Erregung P II, Atropin erhöhte die b- und d-Welle, während Acetylcholin P II abschwächte und unter Methanol- und Formaldehyd-einwirkung vor allem eine Vertiefung der a-Welle auftrat (zitiert nach MÜLLER-LIMMROTH 1959).

Methylalkohol ruft eine flüchtige b-Wellen-Senkung hervor, ähnlich wie Nikotin, das dann in höheren Dosen die d-Welle unterdrückt (MÜLLER-LIMMROTH 1959). Cocain wirkt auf die d-Welle stimulierend. Nach Applikation von Meskalin und LSD haben APTER und PFEIFER spontane b-Wellen-ähnliche Potentiale gefunden - am Kalt- und Warmblüter nicht bestätigt von MÜLLER-LIMMROTH und HARTMANN - während im optischen Cortex Spikes auftraten (MÜLLER-LIMMROTH 1959). Die Einflüsse von Morphoin und dessen Derivaten scheinen noch nicht beschrieben.

III Das Elektrophosphen

Physiologie

Da erst die Transformation des Lichtes in elektrische Energie das Auge befähigt Sinneseindrücke weiterzuleiten, bedingt neben einer adäquaten Reizung auch eine *i n a d ä q u a t e*, *e l e k t r i s c h e*, eine Signalabgabe in die Sehsphäre (MÜLLER-LIMMROTH 1959), wobei diese elektrisch evozierten Lichtsensationen (Elektrophosphene) dann meist als formloses Flimmerlicht das dem gereizten Auge entsprechende Gesichtsfeld aufhellen (MEIER-KOLL 1973). Auf Grund des eben genannten Zusammenhanges bot sich daher die Phosphenschwellenmessung als eine Methode in dieser Arbeit an.

Bereits im Jahr 1755 beschrieb LE ROY (zitiert nach MÜLLER-LIMMROTH 1959) eine Gesichtsempfindung, die beim Entladen einer Leydener Flasche durch das Auge entstand. 1792 beobachtete VOLTA (zitiert nach MÜLLER-LIMMROTH 1959) ebenfalls Lichterscheinungen, welche beim Öffnen oder Schließen eines Stromes stattfanden. Im Lauf der Zeit begann dann u.a. das Verhalten der Phosphenanregungsschwelle, mit der jene Spannungshöhe definiert ist, bei der elektrische Impulse gerade eine Lichtempfindung evozieren können, mehr und mehr in den Blickpunkt zu rücken.

Der *t e c h n i s c h e* Aufwand für die Phosphenschwellenmessung ist gering. Es wird - ganz allgemein - eine Reizstromquelle, die variable Einstellungen bezüglich Spannung und Reizfrequenz erlaubt, ferner eine differente und eine indifferente Elektrode benötigt. Die differente Elektrode soll möglichst in der Nähe des zu reizenden Auges, am besten aber auf dem Lid oder dem bulbus oculi appliziert sein, während die indifferente beispielsweise an der Stirn befestigt werden kann. Auch andere Anordnungen sind möglich. So verwendete MOTOKAWA (1950) bitemporal angelegte Elektroden. Tritt nun unter geeigneten Bedingungen bei Stromfluß ein Phosphen auf, so gibt die Versuchsperson dies durch ein Signal bekannt.

Dieses einfache Verfahren wurde, durch verschiedene Fragestellungen bedingt, in mannigfacher Weise variiert, wie aus dem Folgenden zu entnehmen sein wird.

Bei Verwendung von Gleichstrom zur Elektrostimulation konnte SCHWARZ (zitiert nach MÜLLER-LIMMROTH 1959) zeigen, daß bei Anodenschließung, Kathodenöffnung - Kathodenschließung und Anodenöffnung ein Phosphen auftrat. Nach ABE (1951) et al. hängt die Schwelle vom Adaptationszustand ab und ist bei dunkeladaptiertem Auge höher als bei helladaptiertem. Im Zusammenhang mit diesen Beobachtungen untersuchte IWAMA (1949) die Abhängigkeit der Phosphenschwelle von der Reizstromstärke und der Reizzeit (Stromstärke-Reizzeit-Korrelation). Wird ergänzend ein dunkeladaptiertes Auge der Helligkeitwirkung des Phosphens entsprechend beleuchtet, so nimmt die Lichtempfindlichkeit ab, wobei nach Abschalten des Adaptionslichtes die Phosphenschwelle sinkt (MOTOKAWA und SUZUKI 1950).MOTOKAWA und IWAMA (1949) et al. demonstrierten ferner, daß die Phosphenschwelle an einem dunkeladaptierten Auge höher ist, wenn sich das andere im Zustand der Helladaptation befindet.

Die Ultrastruktur der Retina, die Teilpotentiale des Elektroretinogramms, besonders deren Entstehungsorte, wie auch die unterschiedliche Funktion der Stäbchen und Zapfen, um nur einige Schwerpunkte zu nennen, zeigen deutlich,daß die Netzhaut ein Gebilde mit mannigfaltigen elektrischen Eigenschaften ist. Dies erlaubt die Annahme, bei selektiver Reizung einzelner retinaler Strukturen differenzierte Ergebnisse erwarten zu können.

BOURGUIGNON (1923) fand als erster bei Reizversuchen am Auge eine funktionelle Zweiteilung der Chronaxie und postulierte den Begriff des peripheren und zentralen Phosphens.

MEYER-SCHWICKERATH und MAGUN (1951) arbeiteten, auf dieser Feststellung aufbauend, bei ihren Experimenten mit rechteckigen Stromimpulsen. Die differente Elektrode befand sich am Unterlid, die indifferente war am Schenkel befestigt. Die Versuchsperson blickte während der Reizung auf eine gemusterte Fläche. Die Helligkeitsempfindung des Probanden wurde in bestimmaren Abschnitten dieser Fläche bei der Stimulation verstärkt oder vermindert. Dieses Phänomen, d.h.

der Einfluß, den ein inadäquater elektrischer Reiz auf einen adäquaten Sinneseindruck ausübte, wurde als Maß für den Reizerfolg gewertet. Zur Erreichung eines gleichmäßigen Adaptationszustandes sowie zur Bestimmung der erregten Bezirke des Gesichtsfeldes mußte die Versuchsperson in eine Halbkugel von 1 m Durchmesser blicken. Bei Überschreiten der Schwellenstromstärke dehnte sich ein flackernder Bezirk von der Peripherie zum Zentrum hin aus. Im Gefolge dieser Erscheinung entstand auch noch ein zentrales Flackern, das sich bei Erhöhung der Reizstromstärke in Richtung Peripherie bewegte.

Diese Erscheinungen zeigten, daß zwei verschiedene Netzhautbezirke vorhanden sind, die sich hinsichtlich ihrer Chronaxie und Rheobase unterscheiden. Daraus geht weiterhin hervor, daß die periphere Retina eine niedrigere Phosphen-Anregungs-Schwelle besitzt als die zentrale, also eine u n t e r s c h i e d l i c h e E r r e g - b a r k e i t beider Komponenten vorhanden ist.

Neben dem Gleichstrom bot sich natürlich auch der W e c h s e l - s t r o m zur Elektrostimulation an. Bei ersten Versuchen (SCHWARZ 1940) wurde die Beobachtung gemacht, daß die Stromstärke des Wechselstroms, mit der ein Phosphen ausgelöst wird, in Abhängigkeit zur Reizfrequenz steht (Stromstärke-Frequenz-Korrelation). Betrachtet man diese Feststellung unter Umkehrung des Ohm'schen Gesetzes, nämlich $\text{Spannung} = \text{Stromstärke} \cdot \text{Widerstand}$, so ergibt sich die bedeutsame S p a n n u n g s - F r e q u e n z - K o r r e l a t i o n. Dies bedeutet, daß die Anregungsschwelle des Elektrophosphens, die, wie schon erwähnt, mit jener Spannungshöhe zu definieren ist, bei der elektrische Impulse eine gerade wahrnehmbare Lichtempfindung auslösen, eine Abhängigkeit zur Reizimpulsfrequenz aufweist (MEIER - KOLL 1972 a). Diese Zusammenhänge gaben den Anlaß zu ausgedehnten Experimenten, wie sie beispielsweise von BARNETT (1941), MOTOKAWA und IWAMA (1950) und ABE (1951) durchgeführt wurden. Zusätzlich führten MOTOKAWA und IWAMA (1950) und BOWMAN (1950) Versuche mit konstanten Stromimpulsen unter Frequenzvariiierung durch.

Alle Stromstärke-Frequenzdiagramme (Ordinate: Schwellenspannung; Abszisse: Reizfrequenz im Hz), die bezüglich der oben genannten Studien erhalten wurden, zeigten in ihren Kurvenverläufen ein Minimum bei 20 Hz.

MEYER-SCHWICKERATH und MAGUN (1951) fanden im Rahmen ihres schon geschilderten Experiments bei Berücksichtigung der Phosphenschwelle der peripheren Retina ebenfalls dieses Minimum, das sie, von ABE (1951) bestätigt, als Funktion des Stäbchenmechanismus ansahen. Standen die zentralen Areale der Netzhaut im Blickpunkt, so erhielten sie ein Minimum bei 33 Hz und einen Kurvenknick bei 55 Hz. MOTOKAWA und IWAMA (1950) fanden bei ähnlichen Versuchen Minima bei 18, 36, 54 Hz, ABE (1951) bei 20, 40, 53 und 75 Hz.

Die teilweise divergierenden Ergebnisse - der Grund dürfte in unterschiedlichen experimentellen Bedingungen liegen - veranlassten MOTOKAWA (1970) zu neuen Versuchsreihen:

Er experimentierte am dunkeladaptierten Auge, um die elektrische Empfindlichkeit der peripheren Retina zu dämpfen. Zwecks Steigerung der zentralen Erregbarkeit der Netzhaut setzte er jedoch ein kleines zentrales Areal des Sehorgans einem weißen Licht aus. Die Versuche ergaben deutliche Minima bei 20, 27,5, 35, 42,5, 52,5, 62,5 und 77 Hz. Diese Minima sind nach MOTOKAWA (1970) vor allem auf die Funktion der Farbaktiven Zapfen zurückzuführen, da ja bei den Versuchen die zentralen Anteile der Retina, die reicher an Zapfen sind, berücksichtigt wurden. Dies ließ weiterhin den Schluß zu, daß jedes Minimum durch Licht spezieller Wellenlänge vertieft werden kann.

Experimente von TAKAHASHI, MORI und YOSHINO (1956), die mit geeigneten Spektrallichtern arbeiteten bestätigten eindeutig diesen Bezug. Sie stellten fest, daß Wechselströme von 36, 42 und 77 Hz selektiv den Blau-, Grün- und Rotrezeptor stimulieren. Bei Versuchen von MOTOKAWA und EBE (1953) wurden die Wellenlängen des Reizlichtes systematisch variiert, während die Wechselstromfrequenz fixiert war. Anschließend kamen dann umgekehrte experimentelle Bedingungen zur Anwendung. Die erhaltenen sogenannten Resonanzfrequenzen (MOTOKAWA 1970) lagen bei 77, 62,5, 52,5, 42,5, 35 und 27,5 Hz und stimmten damit exakt mit den Werten Stromstärke-Frequenzkurve überein.

Die bei den Phosphenschwellenkurven auftretenden Minima und Maxima bedeuten letztlich, daß die Strukturen des visuellen Sinneskanals für Impulsreihen unterschiedlicher Frequenz eine differenzierte Empfindlichkeit aufweisen.

MEIER-KOLL (1972 a und 1973) versuchte durch vergleichende Untersuchungen an Personen mit gesunden Augen und Patienten mit umschriebenen Netzhautschäden herauszufinden, welchen Beitrag die einzelnen Schichten der Netzhaut zu jenem Mechanismus liefern, der es dem visuellen System erlaubt, zeitlich veränderliche Reizgradienten in Lichtempfindungen zu übertragen (psychophysischer Transmissionsmechanismus). Es ergaben sich folgende Resultate:

Bei gesunden Versuchspersonen traten im Testbereich von 0 - 40 Impulsen/sec. ausgeprägte Schwellenmaxima und -minima auf. Die Minima, die auf das Vorhandensein optimaler Anregungsfrequenzen schließen lassen, zeigten sich in Intervallen von etwa 8 Impulsen/sec. Die Maxima waren ebenfalls in gleichen Abständen vorhanden.

Diese äquidistanten Maxima und Minima ließen den Schluß zu, daß der intakte optische Sinneskanal gegenüber den Impulsserien wie ein Filter wirkt, das für Impulsfolgen bestimmter Frequenzen eine Durchlässigkeit besitzt (Minima), während es Reizfolgen anderer Frequenzen "verschluckt", sodaß höhere Reizspannungen nötig sind, um ein Phosphen auszulösen (Maxima).

Bei Patienten mit Erkrankungen, welche die Rezeptorenschicht betreffen (ablatio retinae, retinopathia pigmentosa), bei denen aber die innere Körnerschicht und die Ganglienzellschicht ohne Befund waren, traten in den Schwellenkurven die bekannten Minima auf, die auch von Gesunden geliefert wurden. Bei Schäden in der inneren Körnerschicht und Ganglienzellschicht, wie sie beispielsweise durch einen Verschuß der art.cent.retinae bedingt sind, kam es je nach Größe des betroffenen Sektors zur deutlichen Verminderung der Zahl der Minima, zu ihrer Abflachung und teilweise zu ihrem völligen Verschwinden. Dies zeigt zusätzlich, daß der nervus opticus und höhere Zentren nicht an der Ausbildung von Maxima und Minima beteiligt sind, sonst hätten bei Ausfall der eben genannten Schichten, die typischen Schwellenkurven erhalten bleiben müssen. Das Frequenzfiltersystem ist also nicht in der Schicht der Photorezeptoren und auch nicht in höheren Bereichen, d.h. außerhalb der Retina lokalisiert. Seine Funktion basiert auf dem Mechanismus der lateralen Inhibition.

Ein Element dieses Filters ist in der Verknüpfung der Ganglienzellen mit den Amakrinen zu sehen (MEIER-KOLL 1971, 1972 a).

Es sei noch darauf hingewiesen, daß MEIER-KOLL (1972 a) die Ursache für Differenzen zwischen seinen und den von MOTOKAWA et al. erhaltenen Kurvenwerten in unterschiedlichen Ableitungstechniken sieht.

Klinik und Pharmakologie

Die Phosphenschwellenmessung als diagnostisches Hilfsmittel bei Netzhautschäden und Entzündungen der Sehnerven ist vielfach verwendet worden (BOUMAN, LAST und LAUBENTHAL, POLLAND und VITEK, VELHAGEN et al. (zitiert nach MÜLLER-LIMMROTH 1959). MEIER-KOLL (1972 b) untersuchte die Wirkung der Elektrostimulation bei blinden Kindern und ihren Wert als differentialdiagnostische Aussage bei Retinaschäden (MEIER-KOLL 1972 a und 1973), deren Grundlage im Vorhergehenden schon geschildert wurde. KRAVKOV und MURSIN stellten fest, daß bei Papillenödem die Schwelle erhöht ist, während HOCHÉ fand, daß sie bei Neurasthenie, Hysterie und Nervenschwäche erniedrigt ist (zitiert nach MÜLLER-LIMMROTH 1959). Ferner wurde beobachtet, daß bei sinkender O_2 -Aufnahme die Phosphenschwelle steigt und bei Hyperventilation sinkt (zitiert nach MÜLLER-LIMMROTH 1959). Pharmaka wie Strychnin und Adrenalin beeinflussen nach BOGOSLOWSKY die Schwelle (zitiert nach MÜLLER-LIMMROTH 1959). Die Einwirkung von Morphin ist in diesem Zusammenhang noch nicht beschrieben.

IV Die Rauschdroge Morphin

Chemie und Pharmakologie

Zum Abschluß dieses Kapitels noch einige Worte über Chemie und pharmakologische Wirkung des Morphins, des Hauptalkaloids des Opiums:

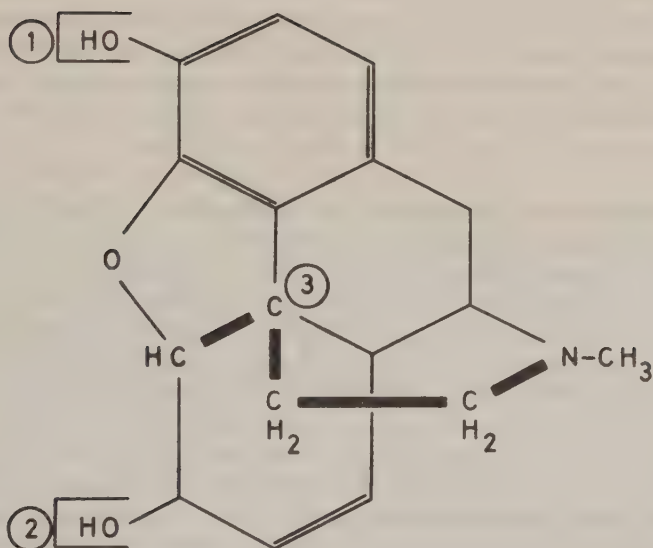
Seine Strukturformel (Abb. 2) zeigt ein Phenantrengerüst, in das ein Piperidin- und Tetrahydrofuranring eingelagert ist. Als besonderes Merkmal - dies gilt für die gesamte Opiatgruppe - imponiert der quaternäre Kohlenstoff. Weiterhin sind eine alkoholische und eine phenolische OH-Gruppe von pharmakologischem Interesse, wobei gerade durch die Veresterung letztgenannter die suchterzeugende Wirkung dieser Droge gesteigert werden kann (KUSCHINSKY und LÜLLMANN 1967).

Die beiden wichtigsten Wirkungen des Morphins sind die ausgeprägte *Analgese* und die durch dieses Mittel hervorgerufene *Euphorie*. Beide Erscheinungen kommen durch die zentralen Angriffspunkte des Alkaloids, nämlich "sensible Hirnrinde" und Diencephalon zustande (VOGEL und Mitarbeiter 1948).

Die Lähmung der Schmerzperzeption ist hochspezifisch, denn im Bereich einer therapeutischen Dosis (0,01 g) werden die peripheren Nerven und deren Endapparate nicht in ihrer Funktion gedämpft (HESSE 1971). Die zentralhemmende Wirkung betrifft in erster Linie das Atem- (zentrale Atemlähmung) und Hustenzentrum, die zentralerregende zeigt sich einerseits in der Stimulation der Chemorezeptoren der *area postrema*, des Brechzentrums (Nausea, Erbrechen), in der Tonussteigerung des n. vagus und des n. oculomotorius sowie im Auftreten von Bradykardie und der typischen Miosis (KUSCHINSKY und LÜLLMANN 1967).

Die Beeinflussung der glatten Muskulatur innerer Organe ist unterschiedlich. So steht beispielsweise dem Pylorus- und Blasensphinkterspasmus die Ruhigstellung der Peristaltik des Duodenums und die Drosselung der Sekretionsvorgänge des Darmes gegenüber (HESSE 1971).

Morphin



- ① phenolische OH-Gruppe
- ② alkoholische OH-Gruppe
- ③ quarternärer Kohlenstoff

Abb. 2: Strukturformel des Morphins.

In toxischen Dosen wirkt Morphin, von der Großhirnrinde über subcortikale Zonen absteigend, zuletzt auf das Rückenmark ein. Dies demonstriert die unterschiedliche Empfindlichkeit des ZNS (STARZENSTEIN 1938). HERR, NYIRI und VENULET (zitiert nach HESSE 1971) konnten dies auch am Tierexperiment eindrucksvoll zeigen. So sind zum Beispiel bei der normalen Ratte 4 mg/kg, nach Dekortikation 8 mg/kg und nach Rückenmarksdurchschneidung 20 mg/kg Körperge - wicht jeweils zum Erreichen der Analgesie nötig.

Das vom Organismus resorbierte Morphin verschwindet schnell aus der Blutbahn (HESSE 1971). In der Leber kommt es größtenteils zur Koppelung an Glucuronsäure (KUSCHINSKY und LÜLLMANN 1967). 40 - 50% des aufgenommenen Morphins werden über die Nieren ausgeschieden, die Restmengen über den Stuhl und die Lungenabatemung.

Die Frage nach dem eigentlichen Wirkmechanismus des Morphins ist jedoch bis jetzt nicht geklärt (KUSCHINSKY und LÜLLMANN 1967). Lediglich Untersuchungen von RAY (1968) an Ratten ließen eine streßartige Wirkung des Alkoloids auf den Organismus vermuten, die eine erhöhte ATPase Wirkung und damit eine vermehrte Katecholamin-Ausschüttung, einschließlich der des Noradrenalins, zur Folge hat. Bei chronischer Morphinzufuhr kommt es zur Sucht, die durch Euphorie, Morphin hunger und Entzugssymptome charakterisiert ist. Gerade die Euphorie ist es, nach der der Süchtige strebt. Sie gibt ihm, dem seelisch Labilen oder der schon psychopathischen Persönlichkeit, den Zustand der seelischen Ruhe und des Selbstvertrauens (HESSE 1971). Der Morphin hunger und damit verbunden die Angst vor den Entzugssymptomen lassen den Süchtigen dann oft leicht mit dem Gesetz in Konflikt kommen.

Die typischen Entzugssymptome treten nach Unterbrechung der Opiatzufuhr auf und äußern sich in Unruhe, Depression, Reizbarkeit, Schwächezuständen, Stenokardie, Erbrechen, Schwitzen, Tränenfluß und in schweren Fällen im Kreislaufversagen (KUSCHINSKY und LÜLLMANN 1967). Der chronische Morphinist ist meist anämisch, altert frühzeitig und ist aufgrund mangelnden Appetits häufig unterge - wichtig. Sein ethisches Niveau sinkt schnell, während seine geistigen Fähigkeiten noch verhältnismäßig lange erhalten bleiben können (KUSCHINSKY und LÜLLMANN 1967).

METHODIK

I Versuchsplan

Die spezifischen im Detail schon geschilderten synaptischen Verknüpfungen innerhalb der Netzhaut, besonders die reziproker Art, der Mechanismus der lateralen Inhibition und das daraus resultierende Frequenzfilterverhalten stellten bei dieser Arbeit die physiologischen Grundelemente für weitere Experimente und Überlegungen dar. Das zusätzliche Anliegen im Rahmen des Themas war dann darauf aufbauend, die Untersuchung des Einflusses von Morphin auf oben genannte retinale Strukturen und Funktionskreise.

Auf diese Weise ergaben sich zwei Schwerpunkte, die die Art des methodischen Vorgehens beim experimentellen Arbeiten prägten:

1. Vertiefung des Wissens über die Physiologie des Frequenzfilterverhaltens der Retina mittels Phosphenschwellenmessungen an gesunden Probanden unter zusätzlicher Berücksichtigung elektroretinographischer Studien.
2. Durchführung entsprechender Vergleichsuntersuchungen an jugendlichen Morphinsüchtigen.

Um möglichst genaue Untersuchungsergebnisse zu erhalten, kam bei der Retinographie und bei der Elektrostimulation eine Kontaktschalelektrode zur Anwendung. Aus dem gleichen Grund wurden die Intervalle zwischen den einzelnen Licht- bzw. Stromreizen sehr klein gehalten. Die Phosphenschwellenmessungen fanden jeweils im Zustand der Hell- und Dunkeladaptation statt.

Folgender Versuchsplan sollte nun den geschilderten Schwerpunkten, die das Thema dieser Arbeit beinhaltet, gerecht werden:

Versuchsplan (Übersicht)

Teil A: Untersuchungen an der Kontrollgruppe (gesunde Probanden):

I. Phosphenschwellenmessungen:

1. Im Zustand der Helladaptation des Auges
2. Im Zustand der Dunkeladaptation des Auges

II. Elektretinographische Messungen

Teil B: Untersuchungen an der Gruppe der jugendlichen Morphin-süchtigen:

I. Phosphenschwellenmessungen:

1. Im Zustand der Helladaptation des Auges
 - a) vor Injektion einer morphinhaltigen Lösung
 - b) nach Injektion " " "
2. Im Zustand der Dunkeladaptation des Auges
 - a) vor Injektion einer morphinhaltigen Lösung
 - b) nach Injektion " " "

II. Elektretinographische Messungen:

- a) vor Injektion einer morphinhaltigen Lösung
- b) nach Injektion " " "

Die Beschreibung der Einzelheiten dieses Plans, beispielsweise des Untersuchungsgutes, der Zubereitung der morphinhaltigen Lösung sowie der meßtechnischen Verfahren, folgen anschließend.

II Untersuchungsgut

Die K o n t r o l l g r u p p e , die für die Experimente zur Verfügung stand, setzte sich aus drei männlichen, gesunden Versuchspersonen, nämlich M.-K. (30), Sch. (24) und F. (25) zusammen.

Die Gruppe der M o r p h i n i s t e n bestand aus drei Süchtigen, He. 17 ♂ , Ml. 19 ♂ , und Ma. 17 ♀ , die durch Vermittlung der Drogenberatungsstelle des Stadtjugendamtes München zur Mitarbeit gewonnen werden konnten. Sie hatten mindestens seit einem Jahr Morphinabusus getrieben, sich jedoch noch nicht im eigentlichen Betreuungsprogramm oben genannter Institution befunden. Zur Unterdrückung unerträglicher Entzugerscheinungen gaben sie sich mehrmals täglich eine Injektion einer selbst zubereiteten morphinhaltigen Lösung, deren Ausgangsprodukte sie sich stets aus

Quellen des illegalen Drogenmarktes zu beschaffen wußten. Die Herstellungstechnik, wie sie in einschlägigen Kreisen vielfach geübt wird, ist folgendermaßen:

Ein Gramm eines Gemisches, das zu gleichen Teilen aus Opium- und Morphinpulver besteht, wird mit etwa 7 ml Essigsäure versetzt und anschließend aufgekocht. Die so erhaltene Lösungsmenge reicht für etwa 6 - 8 Injektionen.

Die zur Verfügung stehenden drei Süchtigen hatten sich an den Tagen der Untersuchung, zu unterschiedlichen Zeiten, verschieden große Mengen, meist 0,5 - 1,5 ml, injiziert. Während des Experiments verabreichte sich jeder von ihnen etwa 1 ml ihrer morphinhaltigen Lösung selbst. So konnte der Übergang vom Stadium des Entzugs in das der akuten Wirkung der Rauschdroge gut studiert werden.

Da die von den drei jugendlichen Morphinisten verwendete Rauschdroge aus dem illegalen Drogenmarkt stammte, war natürlich ihre chemische Reinheit nicht garantiert. Daraus folgte, daß bei den Versuchen keine Ergebnisse erzielt werden konnten, die eine pharmakologisch-physiologische Beziehung im Sinne einer exakten Dosis-Wirkungs-Kurve aufwiesen, wie dies unter "künstlichen" Laboratoriumsbedingungen bei Verwendung chemisch reiner Substanzen, mit genau berechneten Applikationsmengen möglich ist. Auf der anderen Seite konnte jedoch durch die willkürliche Auswahl der Süchtigen aus der Drogenszene und durch Experimente mit der im illegalen Handel üblichen chemischen Beschaffenheit der Rauschdroge eine Situation geschaffen werden, die der Realität des Drogenalltags weitgehend entsprach. Daraus ergab sich unter sozialmedizinischen Aspekten noch ein zusätzlicher Vorteil.

Es war eine Grundbedingung, daß die Anonymität der Süchtigen gewährleistet blieb. Diese und das verständlicherweise vorhandene Mißtrauen der jugendlichen Morphinisten verursachten bezüglich der allgemeinen Untersuchung Einschränkungen. Die Schwerpunkte, nämlich Palpationsbefunde der Leber und der Reflexstatus konnten jedoch vollständig berücksichtigt werden. Im einzelnen ergaben sich bei den Süchtigen folgende Befunde (A, B, C), die anschließend aufgeführt sind:

Befund A:

He. ♂ , 17 Jahre

Seit 1 1/2 Jahren Morphinabusus, zur Zeit keine Berufsausübung.

Am Tag der Untersuchung noch keine Injektion.

Schlank, blaß - Allgemeinzustand reduziert

Puls: 90

Haut: feucht, kein Ikterus

Mundhöhle: Zunge feucht, belegt; Mundschleimhaut blaß

Augen: Licht- und Konvergenzreaktion o.B.

leichter Sklerenikterus

Leber: druckdolent, vergrößert (2 Querfinger unter dem Rippenbogen)

Feinschlägiger Extremitäten-Tremor

Reflexstatus:

Biceps-, Triceps-, Radiusperiostreflex; gut auslösbar

PSR, ASR: gut auslösbar

Babinski, Gordon, Oppenheim: negativ

Extremitäten: 4 cm lange, sehr langsam heilende Schnittwunde am linken Handrücken.

Während der Untersuchung traten mäßiger Schweißausbruch, Übelkeit und Unruhe auf.

Befund B:

Mi., ♂ , 19 Jahre

Seit 2 Jahren Morphinabusus, zur Zeit arbeitslos.

Am Tag der Untersuchung schon zwei Injektionen.

Schlank, blaß

Puls: 90

Haut: feucht, kein Ikterus

Mundhöhle: Zunge feucht, Mundschleimhaut blaß

Augen: Miosis, Konvergenzreaktion verlangsamt, kein Sklerenikterus

Leber: druckdolent, nicht vergrößert

Reflexstatus:

Biceps-, Triceps-, Radiusperiostreflex: gut auslösbar

PSR: beidseits verbreitert; ASR: normal

Keine pathologischen Reflexe

Mi. war während der Untersuchung in guter Stimmung. Im Gespräch zeigte er deutliche Derealisationstendenzen.

Befund C:

Ma., ♀, 17 Jahre

Seit 1 1/2 Jahren Morphinabusus, keine Berufsausübung.

Am Tag der Untersuchung bereits eine Injektion.

Schlank, blaß - reduzierter Allgemeinzustand

Puls: 80

Haut: feucht, kein Ikterus

Mundhöhle: Zunge trocken, rissig, belegt;

Mundschleimhaut blaß

Augen: Reaktion auf Licht und Konvergenz verlangsamt, leichter Sklerenikterus

Leber: druckdolent, nicht vergrößert

Reflexstatus:

Biceps-, Triceps-, Radiusperiostreflex: gut auslösbar

PSR und ASR normal

keine pathologischen Reflexe

Extremitäten: Zahlreiche narbig-indurierte Einstichstellen am Unterarm.

Ma. klagte über Herzbeschwerden und Belastungsdyspnoe.

III Meßtechnik

Die Phosphenschwellenmessung

Bei der liegenden Versuchsperson wurde zunächst an dem Auge, das für die Elektrostimulation vorgesehen war, mittels eines Oberflächenanästhetikums (Novesine [®] 0,4%, 3 - 5 Tropfen) eine Cornea-anästhesie durchgeführt. Neben der so erzielten Schmerzfreiheit für den Probanden, die nach etwa drei Minuten einsetzte, konnten dadurch zusätzlich noch Augenbewegungen, hervorgerufen durch mögliche Hornhautreizung der Haftschalenelektrode, ausgeschaltet werden.

Zur Verdeutlichung der nun im Folgenden beschriebenen speziellen Ableitungstechnik sei bereits hier auf Abb. 3 hingewiesen. Nach Auseinanderspreizen des Ober- und Unterlids wurde die differente Haftschalenelektrode (dE) auf den bulbus oculi gesetzt. Bei der benutzten Ausführung (Medical Workshop, Holland) war es möglich, mittels einer Spritze (Sp) durch einen Schlauch (S) physiologische Kochsalzlösung in den Raum zwischen Haftschale und Cornea zu injizieren. Die so entstandene Flüssigkeitsschicht brachte den bulbus oculi mit einem Silberring (SR), der auf der Innenseite der Haftschale eingearbeitet und mit dem Elektrodenkabel (EK) in Verbindung war, in leitenden Kontakt. Die Fixierung des eben genannten Kabels erfolgte mittels eines Klebstreifens an der jeweiligen Schläfe. Dadurch war die Haftschalenelektrode, deren vertikale Beweglichkeit durch Ober- und Unterlid ohnehin schon gesperrt, weitgehend vor seitlichem Verrutschen gesichert. Die indifferente Elektrode (iE), 2·2 cm groß, flanelbezogen, wurde, nachdem sie angefeuchtet und mit elektrolythaltigem Gel bestrichen worden war, mit einem Gummiband an der Stirn befestigt. Die bisher geschilderten Einzelheiten gelten ebenso für die noch zu beschreibende elektroretinographische Ableittechnik.

An das Elektrodenpaar wurden dann rechteckige Spannungsimpulse (rSI) gelegt, die ein netzunabhängiger, volltransistorierter Impulsgenerator (Ig) lieferte. Impuls- und Pausendauer waren gleich (Tastverhältnis 1 : 1). Die beiden Reizparameter, nämlich Frequenz

und Höhe der Impulsspannung konnten an diesem Gerät variiert und durch Hinzuschaltung eines 1-Kanal-Oszillographen (Oz) (Ultron Elektronik) beobachtet werden. Im Bereich von 1 - 9 Hz fanden Testfrequenzeinstellungen im Abstand von 1 Impuls, von 10 - 30 bzw. 50 Hz in Abständen von 1,25 Impulsen statt. Bei jeder eingestellten Testfrequenz wurde die Impulsspannung so lange erhöht, bis die Versuchsperson das Einsetzen des Phosphens bekanntgab. Dies erfolgte mit Hilfe eines optisch-akustischen Signalgebers (Sg), den der Proband betätigte. Unmittelbar nach Auftreten des Phosphens schaltete der Versuchsleiter die Spannung des Reizstromes ab, um das Auge der Versuchsperson möglichst wenig dem elektrischen Reiz auszusetzen. Die am Oszillographen nach drei- bis fünfmaliger Wiederholung des Meßvorgangs ermittelten und teilweise geringfügig divergierenden Schwellenwerte der Anregungsspannung wurden protokollarisch festgehalten. Anschließend kam die nächste Testfrequenz zur Einstellung. Aus den für jede Testfrequenz gemessenen Schwellenspannungswerten ließ sich später deren Mittelwert bestimmen und im Frequenzspannungsdiagramm gegen die Impulsfrequenz auftragen.

Bei den Phosphenschwellenmessungen, die im Zustand der Helladaptation zur Durchführung kamen, erwies sich die Bedeckung des zu untersuchenden Auges mit einem weißen Gazestoff, durch den es einer diffusen Belichtung ausgesetzt war, als zweckmäßig. Um im dunkeladaptierten Zustand experimentieren zu können, wurde es bereits 10 Minuten vor dem eigentlichen Versuchsbeginn mit einem lichtundurchlässigen schwarzen Tuch bedeckt und zugleich der Untersuchungsraum abgedunkelt. Grundsätzlich erfolgte eine Okklusion des nicht am Experiment beteiligten Auges mittels einer handelsüblichen Augenklappe.

Die Elektroretinographie

Bei den Experimenten im Rahmen dieser Arbeit kam die sogenannte Flicker-Elektroretinographie zur Anwendung. Dabei diente eine variierebare Anzahl von Lichtblitzen pro Sekunde als Reiz für die Retina.

Unter der Flickerstimulation des Auges mußte damit gerechnet werden, daß die Pupillomotorik periodisch innerviert würde, d.h. daß es letztlich zu einer reizabhängigen Verengung bzw. Erweiterung der Pupillenöffnung kommen könnte. Auf diese Weise hätte ein Frequenzfilterverhalten, das in dieser Art den Funktionsmechanismen retinaler Strukturen nicht zukommt, vorgetäuscht werden können. Um dieser Möglichkeit vorzubeugen, wurde ein Tropfen eines Mydriatikums (Mydriaticum "Roche" [®]) 20 Minuten vor Versuchsbeginn zum Zweck der Akkomodationsparese in den Konjunktivalsack des zu untersuchenden Auges instilliert.

Corneaanästhesie sowie Art und Anbringung der differentiellen (dE) und indifferenten Elektrode (iE) - siehe Abb. 4 - entsprechen genau der Versuchsanordnung der Phosphenschwellenmessung. Das nicht am Experiment beteiligte Auge wurde in der schon geschilderten Weise okkludiert.

Eine Xenonlampe (XL), auf 30 cm an das zu untersuchende Auge herangebracht, lieferte die nötigen Lichtblitze. Ihre Steuerung erfolgte über einen Frequenzschalter (FS), der Einstellungen von 1 - 30 Lichtblitzen pro Sekunde ermöglichte. Die Kabel der differentiellen und indifferenten Elektrode waren mit einem der Eingangskanäle einer Verstärkereinheit (VL) des Typs Van Gogh - Elektro - Encephalograph - EP 8 zusammengeschaltet. Der Dauer der elektroretinographischen Potentiale angemessen, wurde bei den Ableitungen mit einer Zeitkonstante von 1 sec gearbeitet. Frequenzschalter und Verstärkereinheit standen wiederum mit einem 2-Kanal-Oszillographen (Oz), vom Typ HM 512, und zusätzlich mit einer Endverstärker-Schreibereinheit (EVS) des Fabrikats van Gogh in Verbindung. Auf diese Weise waren am Schirmbild die Elektroretinogramme (ERG) und die Lichtreize pro Sekunde (R) sichtbar. Die Angaben des Physoskripts (ERG und R) dienten nur der Grobüberwachung des Meßvorganges, da infolge der Zeigerträgheit dieses Systems keine genauen Meßdaten erwartet werden konnten. Um eine Abschirmung niederfrequenter Störungen zu erreichen, befand sich der Proband im Inneren eines Farady-Käfigs (FK).

Die Protokollierung erfolgte so, daß bei jeder eingestellten Impulsfrequenz jeweils die Amplitude A (Abb.5), also jener Spannungs-

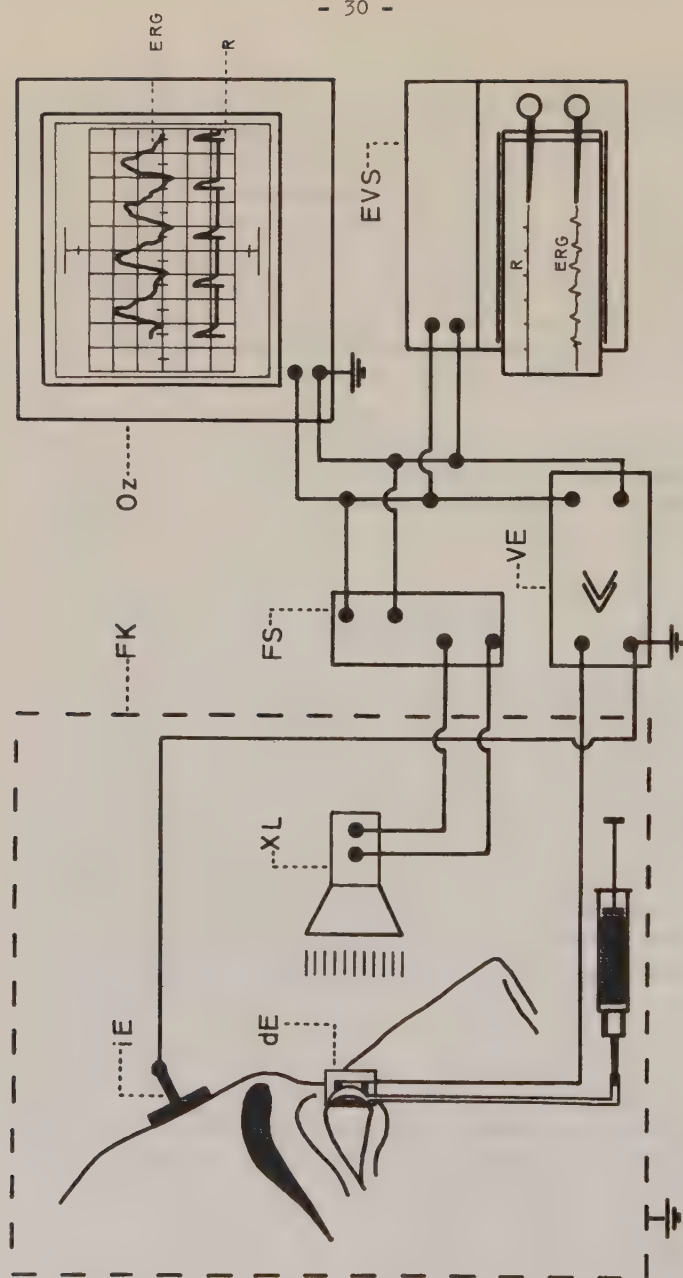
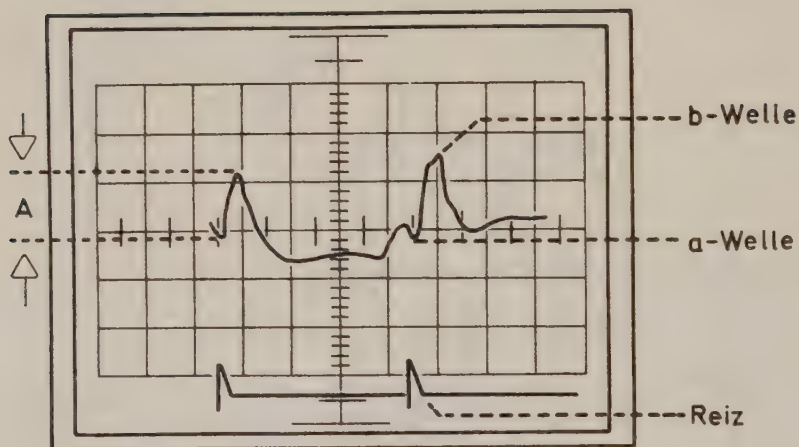


Abb. 4: Ableittechnik der Flicker-Elektroretinographie.
(Die Buchstabenangaben entsprechen den im Text
in Klammern gesetzten.)

betrag, der zwischen der Talsohle der negativen a-Welle und dem Gipfel der positiven b-Welle liegt und der als Amplitude des retinographischen Potentials betrachtet werden kann, vom Beobachter am Schirmbild abgelesen, auf ein Formblatt notiert und später im Amplituden-Frequenzdiagramm eingetragen wurde. Zur zusätzlichen Dokumentierung diente eine auf ein Stativ montierte und vor dem Oszillographen aufgestellte Spiegelreflexkamera.



F. 7.12.72

A = Amplitude des ERGs

Abb. 5: Bildschirmdarstellung von 2 ERGs am 2-Kanal-Oszillographen. (Im Maßstab 1:1 nach einer im Rahmen der eigenen Versuchsserie erhaltenen Photographie gezeichnet.)

LICHT ERGEBNISSE

I Kontrollgruppe

Im Rahmen der Experimente mit den Kontroll-Probanden wurden von der gleichen Versuchsperson im Zustand der Helladaptation an verschiedenen Tagen (19.1.1973 und 30.1.1973) zwei Phosphenschwellenkurven gewonnen, die in Abb. 6 zu sehen sind. Auf den ersten Blick zeigte sich, daß sie in ihrer Makrostruktur jeweils zwei Täler und einen Gipfel aufwiesen, die fast deckungsgleich reproduziert werden konnten.

Bei genauerer Untersuchung der beiden Kurven wurde zusätzlich festgestellt, daß jeweils die tiefsten Punkte der beiden Mulden, die jede von innen enthielt, ziemlich genau auf Frequenzwerte von 13/sec und 39/sec projiziert werden konnten, während die ausgeprägte Schwellenerhebung, die beide Minimumsmulden voneinander trennte, einen Gipfelwert hatte, der über der Frequenzmarke von 26/sec festgelegt war.

Dies könnte bedeuten, daß jene **M a k r o s t r u k t u r** beider Kurven durch eine **m a t h e m a t i s c h e G e s e t z m ä ß i g k e i t** bestimmt ist, derzufolge bei **u n g e r a d e n V i e l f a c h e n** einer **G r u n d f r e q u e n z** von 13/sec ein **l o k a l e s M i n i m u m** der Schwellenkurve zu erwarten war, während bei **g e r a d e n V i e l f a c h e n** ein **l o k a l e s M a x i m u m** zustandekam.

Ferner zeigte sich, daß die Makrostruktur der beiden Kurven von einer weitgehend deckungsgleichen **M i k r o s t r u k t u r** überlagert war. Sie gal sich besonders in den Schwellenmulden in Serien kleiner Nebengipfel zu erkennen. Zur Verdeutlichung sei noch auf Abb. 7 hingewiesen, die eine Bildinterpretation zum Inhalt hat, der die Helladaptationskurve der gleichen Versuchsperson vom 30.1.1973 zugrundeliegt.

Betrachtet man nun in Abb. 8 von der im Zustand der Helladaptation gewonnenen Kurve ausgehend, diejenigen, die bei zunehmender Dunkeladaptation in einem Zeitraum von 30 Minuten erhalten werden konnten,

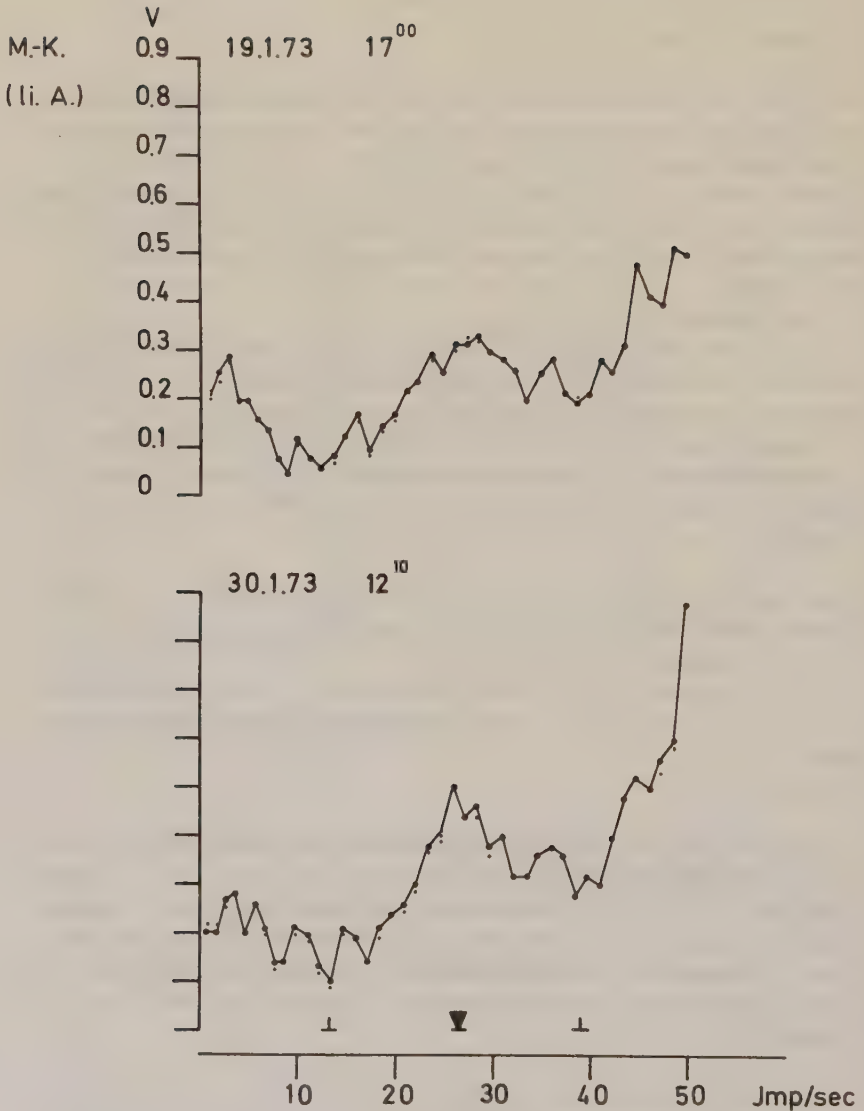


Abb. 6: Schwellenkurven eines Kontrollprobanden unter Helladaptation. Die Makrostruktur der Kurve wird von Minima bestimmt, die sich auf Frequenzwerte von 13 bzw. 39/sec projizieren (⊥). Das Maximum liegt über dem Frequenzwert von 26/sec (▼).

so stellt man fest, daß erhebliche Veränderungen des Kurvenbildes aufgetreten waren.

Unter mäßiger Dunkeladaptation machte sich die Makrostruktur noch durch ein Ansteigen der Kurventendenz in Richtung zunehmender, kleinerer Frequenzwerte bemerkbar. Bei Berücksichtigung der beiden letzten Kurven, die im Zustand weitgehender Dunkeladaptation gewonnen wurden, kann nun folgendes gesagt werden:

Mit abnehmendem Grad der Helladaptation und schließlichem Übergang zur Dunkeladaptation, weicht die Makrostruktur der Schwellenkurve immer weiter zurück, bis endlich nur mehr die Mikrostruktur vorhanden ist.

Daneben ließ die Schwellenkurve, die einer mäßigen Helladaptation entsprach, bereits erkennen, daß auch die Mikrostruktur jener mathematischen Gesetzmäßigkeit folgt, die ebenso für die Makrostruktur gilt. Die lokalen Maxima der Dunkeladaptationskurve projizierten sich nämlich weitgehend auf Frequenzwerte, die als gerade Vielfache einer Grundfrequenz aufgefaßt werden konnten, deren ungerade Vielfache dann die Minima bestimmten. Die Positionen, die die Schwellenminima einnehmen müßten, sollten sie exakt dieser mathematischen Beziehung genügen, sind in Abb. 8 durch Pfeilspitzen auf der Frequenzachse markiert.

Abb. 9 zeigt ebenfalls, allerdings etwas weniger imponierend, zwei von einem anderen Kontrollprobanden erhaltene Diagramme, die den unterschiedlichen Verlauf der Schwellenkurven bei Hell- und Dunkeladaptation demonstrieren.

Zur Zusammenfassung der gewonnenen Versuchsergebnisse sei auf Abb. 10 verwiesen. Sie stellt ein auf der Grundlage der bisherigen Resultate entworfenes Modell dar, das einerseits die typischen Kurvenverläufe bei Hell-, mäßiger Dunkel- und Dunkeladaptation, nämlich die Makrostruktur, ihr Verschwinden und das Übrigbleiben der

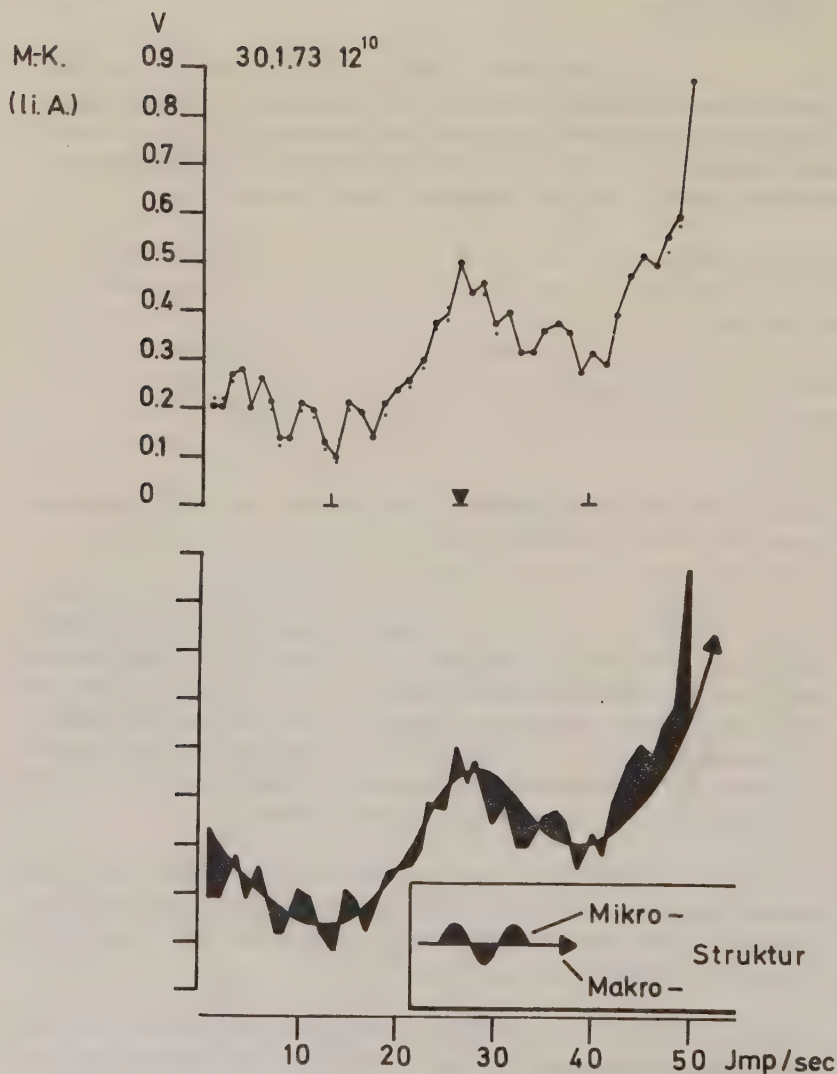


Abb. 7: Schwellenkurve (Helladaptation)
mit Bildinterpretation.

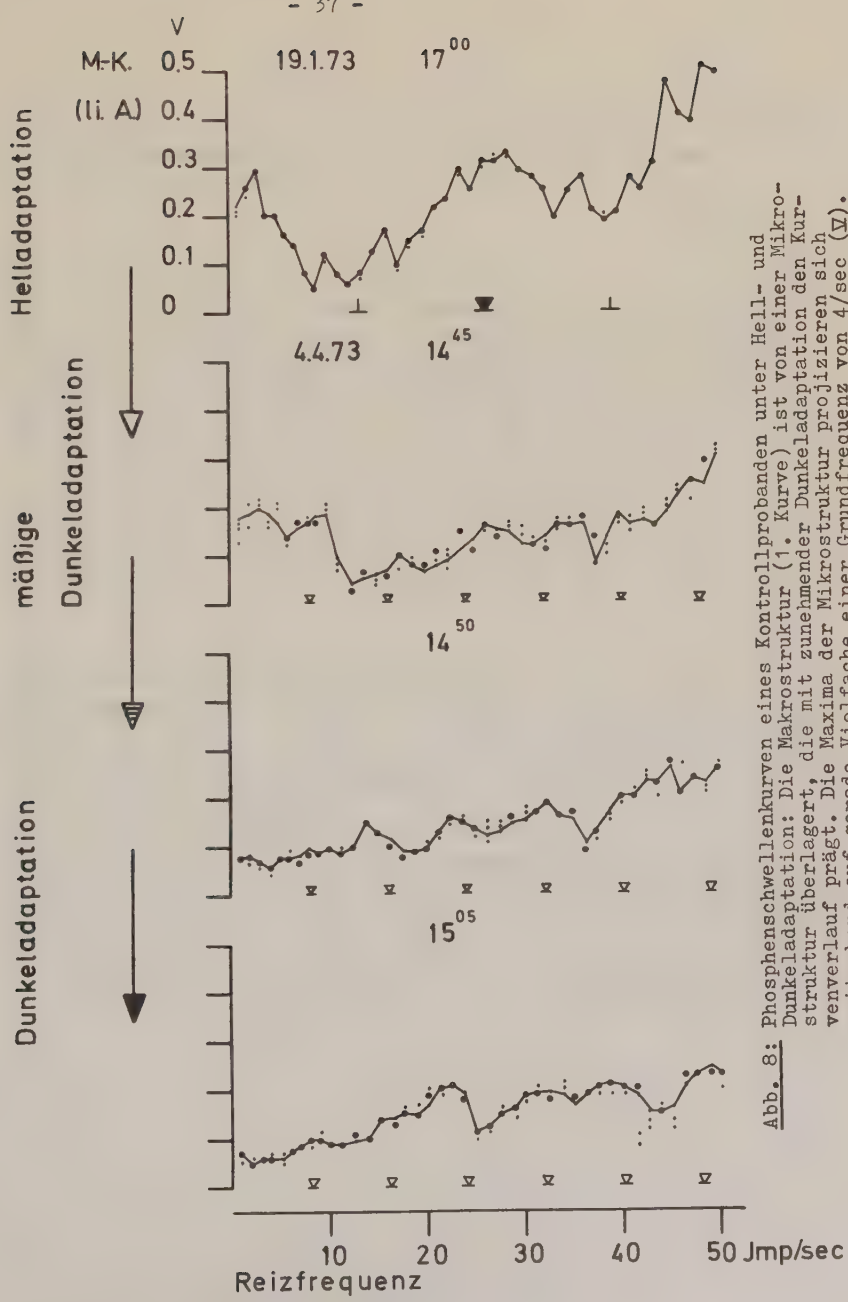


Abb. 8: Phosphoreszenzwellenkurven eines Kontrollprobanden unter Hell- und Dunkeladaptation: Die Makrostruktur (1. Kurve) ist von einer Mikrostruktur überlagert, die mit zunehmender Dunkeladaptation den Kurvenverlauf prägt. Die Maxima der Mikrostruktur projizieren sich weitgehend auf gerade Vielfache einer Grundfrequenz von 4/sec (v).

Mikrostruktur zeigt und andererseits noch einmal die mathematischen Beziehungen - für die Makrostruktur wurde eine Grundfrequenz von $f_0 = 15,0/\text{sec}$ und für die Mikrostruktur eine Grundfrequenz von $f_0 = 5,0/\text{sec}$ gewählt - verdeutlicht, nach der beide Strukturen ausgerichtet scheinen.

Bei den elektroretinographischen Vergleichsmessungen unter optischer Flickerstimulation war die Amplitude A, deren Definition schon erläutert wurde, das Meßkriterium. Gegen entsprechende Reizfrequenzen aufgetragen, ließen die gemessenen Amplitudenwerte Kurvenzüge entstehen, die einschließlich ihrer Feinstruktur in aufeinanderfolgenden Meßreihen reproduziert werden konnten (Abb. 11). Dabei zeigte sich, daß jene Potentialamplituden ähnlich wie die Phosphenschwellenkurve von der Reizfrequenz abhängen, mit der die stimulierenden Lichtblitze folgen. Ferner fiel auf, daß die Kurven nicht mit zunehmender Reizfrequenz monoton abfallen, sondern bei ganzen Vielfachen einer Grundfrequenz von $f_0 = 4,5/\text{sec}$ Mulden aufweisen.

Im Vergleich mit drei aufeinanderfolgenden Messungen der Phosphenschwelle bei der gleichen Versuchsperson (Abb. 11) war weiterhin erkennbar, daß jene äquidistanten Mulden der retinographischen Amplituden-Frequenzdiagramme den gleichfalls äquidistanten Maxima der Phosphenschwellenkurven entsprechen. Aus den unterschiedlichen Bedingungen der optischen und elektrischen Netzhautstimulation resultierend ergaben sich dabei nicht ganz kongruierende Werte der Grundfrequenzen (ERG 4,5/sec - Phosphenschwellenmessung 5,5/sec bzw. 6,0/sec) und deren Vielfacher.

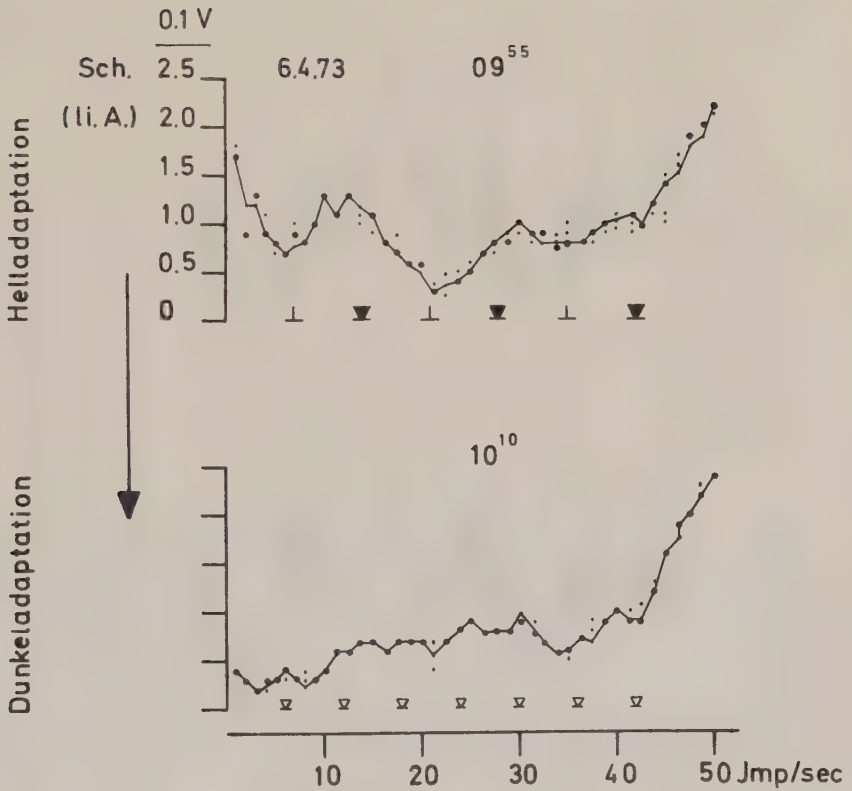


Abb. 9: Phosphenschwellenkurve eines Kontrollprobanden bei Hell- (Maxima:▼; Minima:▲) und Dunkeladaptation (Maxima:▽).

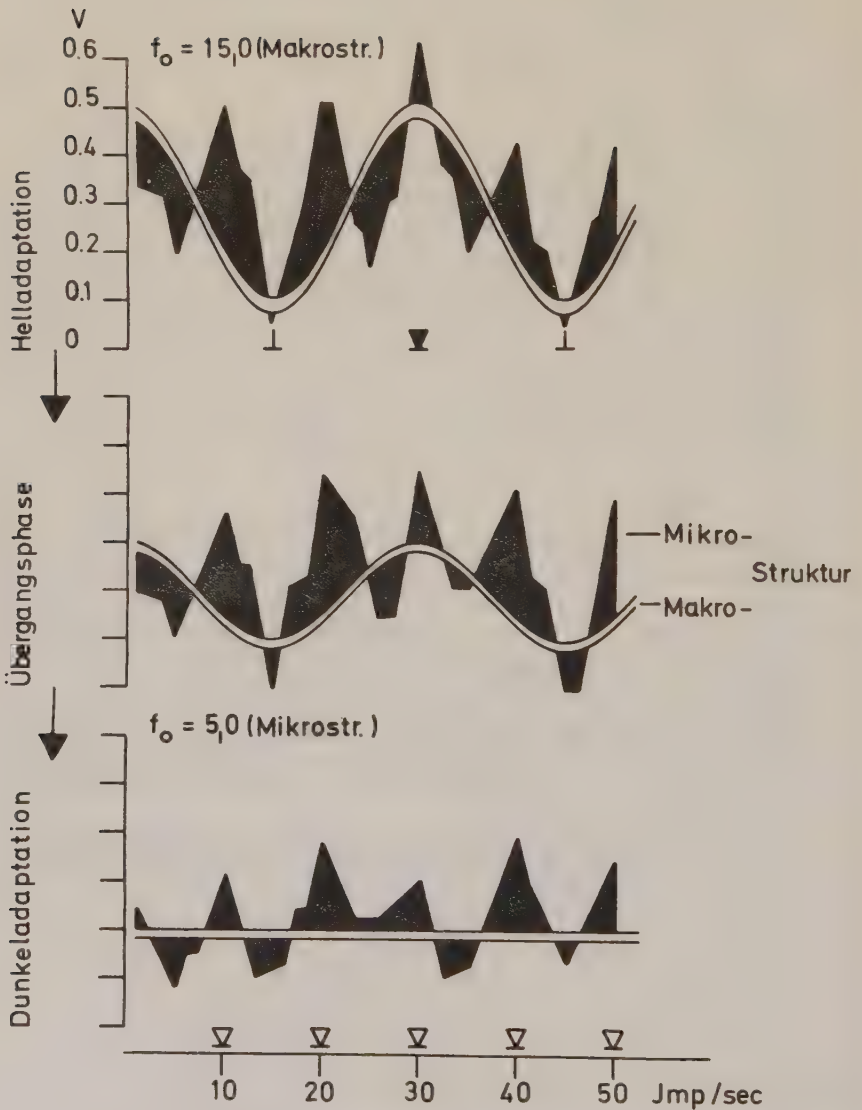
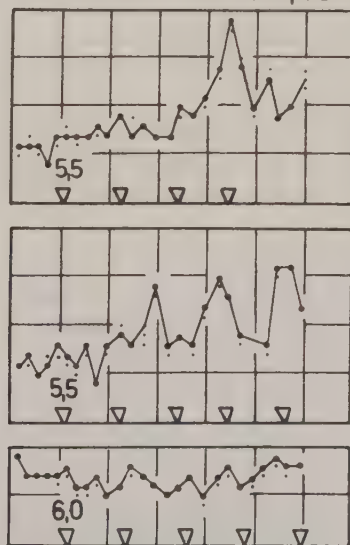


Abb. 10: Kurvenverlaufsmodell zur Demonstration des Verhaltens der Schwellenkurve bei Hell- und Dunkeladaptation.

Phosphenschwellenkurven

M.-K.
(li. A.)

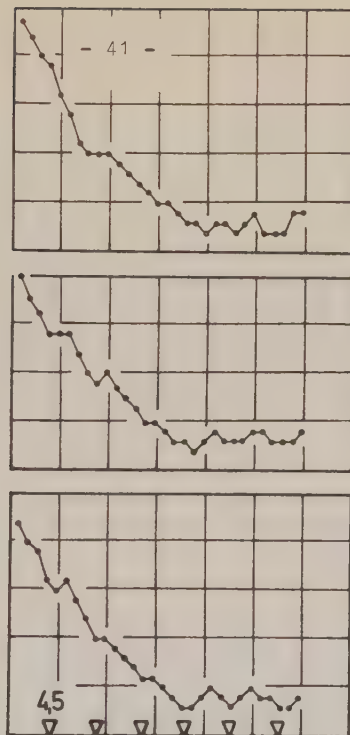


10 20 Jmp/sec Reizfrequenz

Elektroretinogramme

M.-K.
(li. A.)

— Amplitude des ERGs



10 20 Jmp/sec Flickerfrequenz

Abb. 11: Objektiver Nachweis einer retinalen Frequenzfilterwirkung anhand von Amplituden-Frequenz-Kurven des Flicker-ERGs. Zum Vergleich der Frequenz-Charakteristik angeführt: Phosphenschwellenkurven des dunkeladaptierten Auges der gleichen Kontrollperson.

II Gruppe der Morphinsüchtigen

Die Abbildungen 12, 13 und 14 enthalten jeweils drei Phosphenschwellenkurven, die im Zustand der Helladaptation gewonnen wurden. Die erste stammt immer von der gleichen gesunden Versuchsperson und soll eine Vergleichsmöglichkeit darstellen. Die Meßwerte der zweiten und dritten Kurve lieferte jeweils derselbe Morphinsüchtige. Sie wurden vor bzw. nach der Injektion einer morphinhaltigen Lösung gemessen. Dem Diagramm ist ferner eine Uhrenbild beigelegt. Die eingezeichneten Zeiger geben Zeitpunkt, Anzahl und Milliliter der am Versuchstag schon stattgefundenen Injektionen an. Das Spritzensymbol, das zwischen zweiter und dritter Kurve eingezeichnet ist, erläutert dagegen Zeit und Volumen der Injektion, die sich der Süchtige während des Experiments immer selbst gegeben hatte. Beide, Uhrenbild und Spritzensymbol, gelten weiterhin noch für die Abbildungen 15 bis 20.

He., dessen Phosphenschwellenkurven in Abb. 12 zu sehen sind, hatte vor der Injektion um 20.15 Uhr an diesem Tag noch kein Rauschgift zu sich genommen. Er litt daher bereits unter deutlichen Entzugserscheinungen. Die Schwellenkurve seines helladaptierten Auges ähnelte der des Kontrollprobanden weitgehend. Insbesondere prägten sich die beiden Minimummulden und das Maximum der für die Helladaptation so typischen Makrostruktur deutlich aus.

Nach einer iv. Injektion von 1 ml morphinhaltiger Lösung wurde am selben Auge bei gleichem Adaptationszustand jedoch eine Schwellenkurve gemessen, die k a u m noch die Mulden- und Gipfelbildungen der ursprünglichen Makrostruktur erkennen ließ.

Eine ähnlich veränderte Schwellenkurve fand sich im Fall des Süchtigen Mi. bereits v o r der Injektion (Abb. 13), die um 18.40 Uhr stattfand. Dies brauchte nicht zu verwundern, wenn man die beiden Injektionen, die sich der Proband an diesem Untersuchungstag schon gegeben hatte, in Betracht zog. Aus diesem Grund führte auch die letzte Spritze keine wesentlichen Veränderungen mehr herbei, denn die ursprünglich vorhandene Makrostruktur war jedenfalls schon vorher merklich eingeebnet worden.

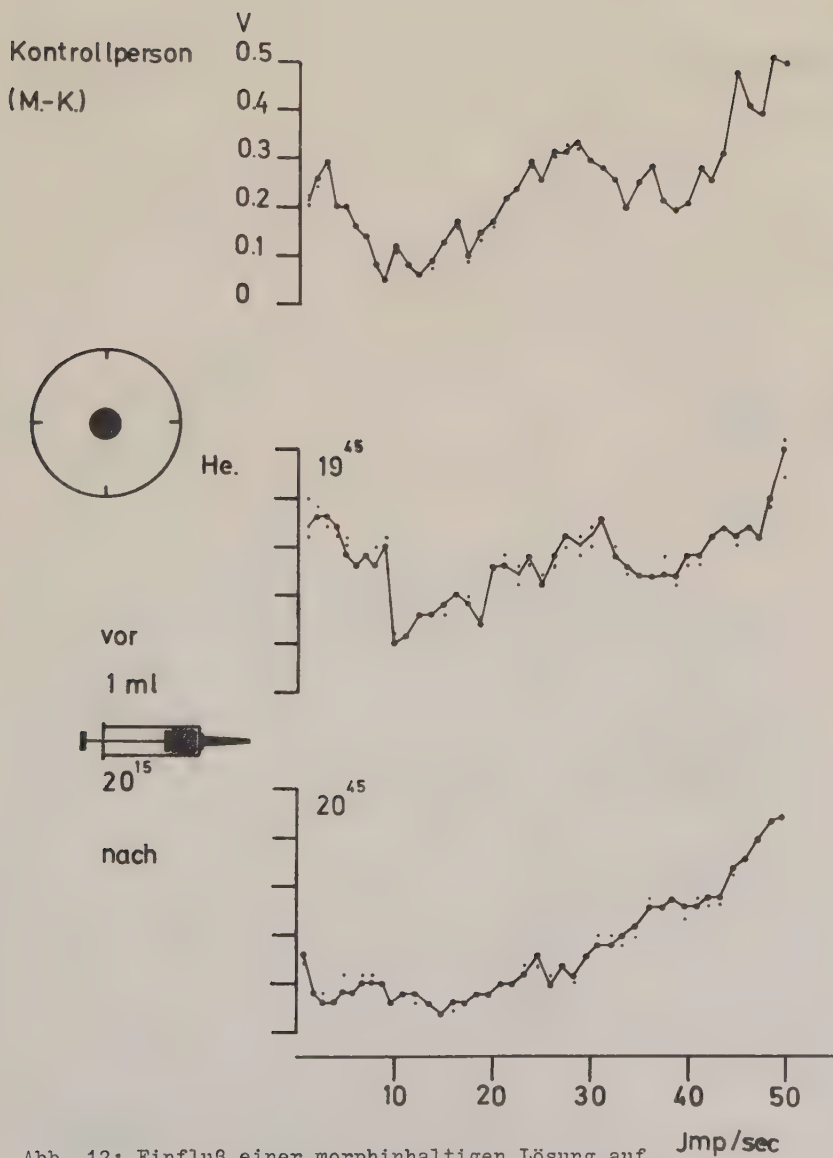


Abb. 12: Einfluß einer morphinhaltigen Lösung auf den Verlauf der Phosphenschwellenkurve eines Süchtigen bei Helladaptation.

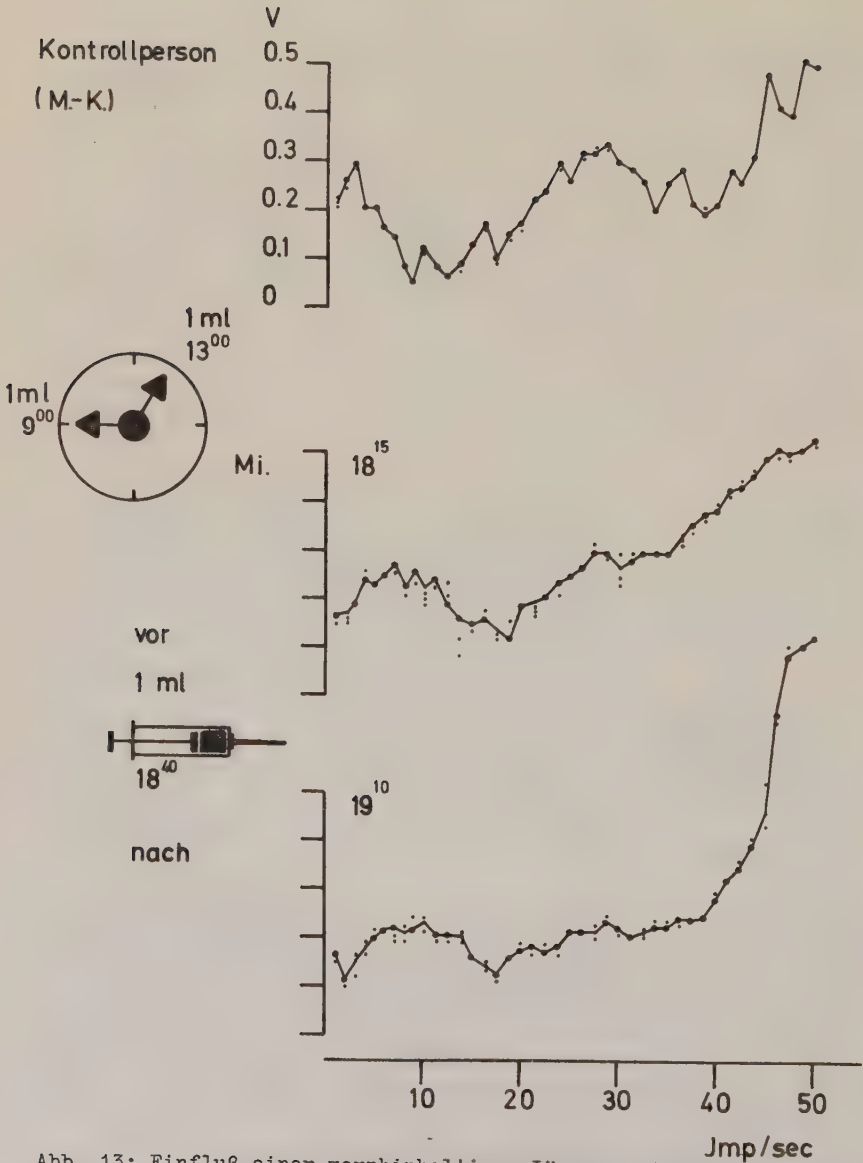


Abb. 13: Einfluß einer morphinhaltigen Lösung auf den Verlauf der Phosphenschwellenkurve eines Süchtigen bei Helladaptation.

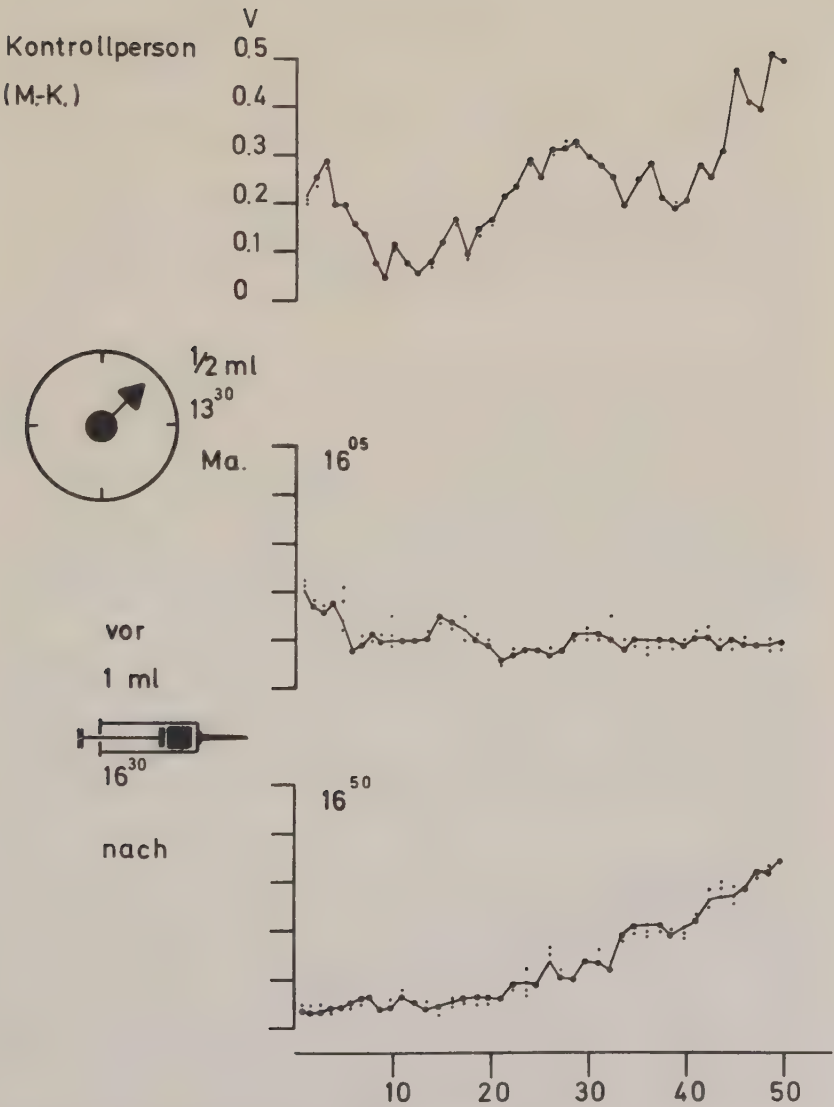


Abb. 14: Einfluß einer morphinhaltigen Lösung auf den Verlauf der Phosphenschwellenkurve eines Süchtigen bei Helladaptation.

Infolge der gleichen Ursache, jedoch in etwas abgeschwächter Form, wie bei dem Probanden Mi. dürfte auch bei der süchtigen Ma. (Abb. 14) bereits die vor der Injektion um 16.30 Uhr erhaltene Schwellenkurve schon im Sinne einer Abflachung der Makrostruktur verändert gewesen sein. Die Destruktion des Kurvenbildes wurde dann, wie sich zeigt, nach der eben erwähnten Injektion nur noch weiter ausgedehnt.

Insgesamt trifft also zu, daß die erhaltenen Kurven einen gemeinsamen Trend besitzen: M o r p h i n z e r s t ö r t d i e t y p i s c h e M a k r o s t r u k t u r d e r u n t e r H e l l a d a p t a t i o n g e m e s s e n e n S c h w e l l e n k u r v e n .

Vor und nach der jeweils während des Experiments erfolgten Injektion jener morphinhaltigen Lösung war, unmittelbar nach der Schwellenbestimmung am helladaptierten Auge, die Phosphenschwellenkurve des nämlichen Auges nach begonnener D u n k e l a d a p t a t i o n bei allen drei Süchtigen gemessen worden (Abb. 15, 16, 17). Jede, der eben genannten Abbildungen enthält wieder drei Diagramme, wobei das erste die Schwellenkurve eines gesunden Probanden bei Dunkeladaptation darstellt. Sie soll wieder zum Vergleich dienen.

Die Kurve von He. (Abb. 15), der den Tag über abstinent geblieben war, zeigte im Vergleich zur Kontrollkurve, auffallend dichte Folgen lokaler Maxima und Minima. Nach Injektion von 1 ml der morphinhaltigen Lösung, die bei He. die Symptome des Entzugs schlagartig schwinden ließ, deutete sich im Schwellenverhalten des dunkeladaptierten Auges eine N o r m a l i s i e r u n g an.

Auch im Fall der beiden anderen Drogenaddikten Mi. und Ma. (Abb. 16 und 17) sprach die akute Wirkung der letzten Injektion für eine Normalisierung des vormals abnormen Kurvenbildes der Phosphenschwelle. Boten die Kurven des dunkeladaptierten Auges vor der jeweils letzten Injektion den Eindruck, als ob ihre Mikrostruktur erloschen sei, so war die Schwellenkurve nach erneuter Einnahme des Suchtmittels von einer Serie deutlicher Mulden- und Gipfelbildungen geprägt, die gut der Mikrostruktur des Normalbeispiels entsprechen.

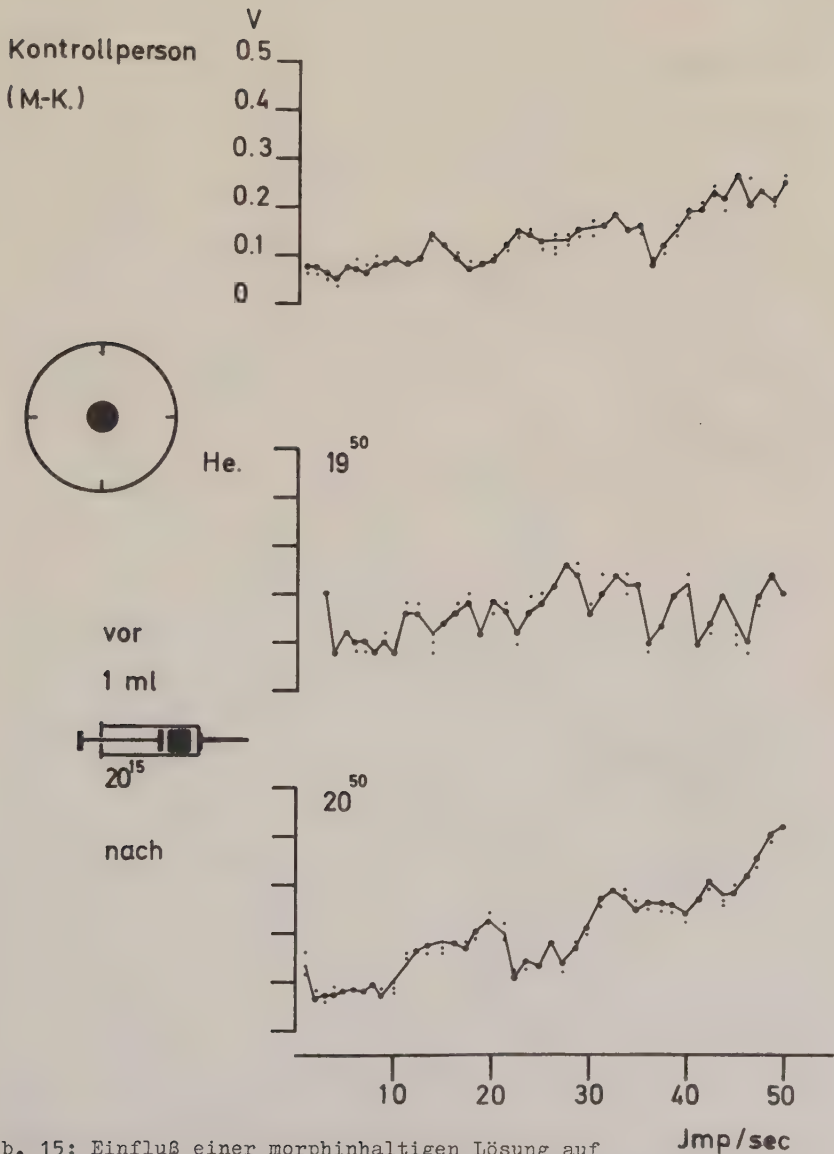


Abb. 15: Einfluß einer morphinhaltigen Lösung auf den Verlauf der Phosphenschwellenkurve des dunkeladaptierten Auges eines Süchtigen.

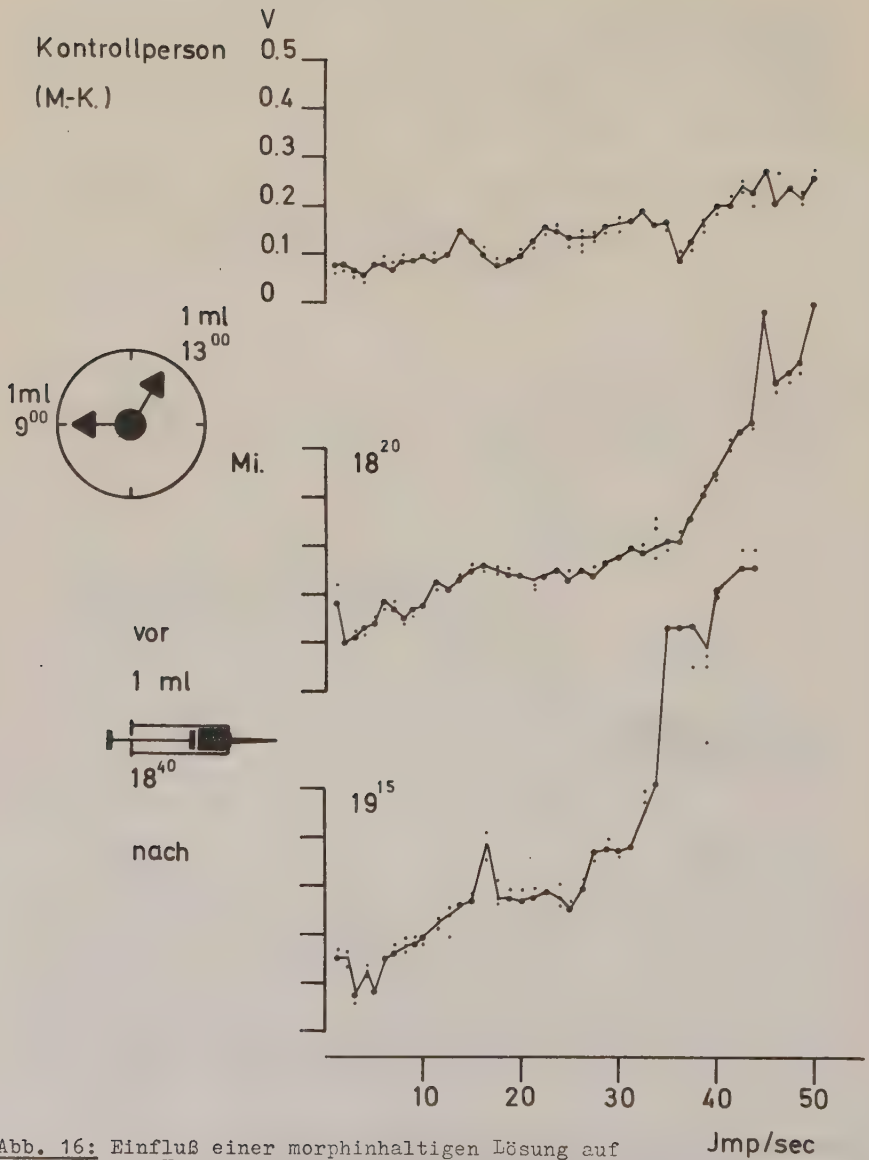


Abb. 16: Einfluß einer morphinhaltigen Lösung auf den Verlauf der Phosphenschwellenkurve des dunkeladaptierten Auges eines Süchtigen.

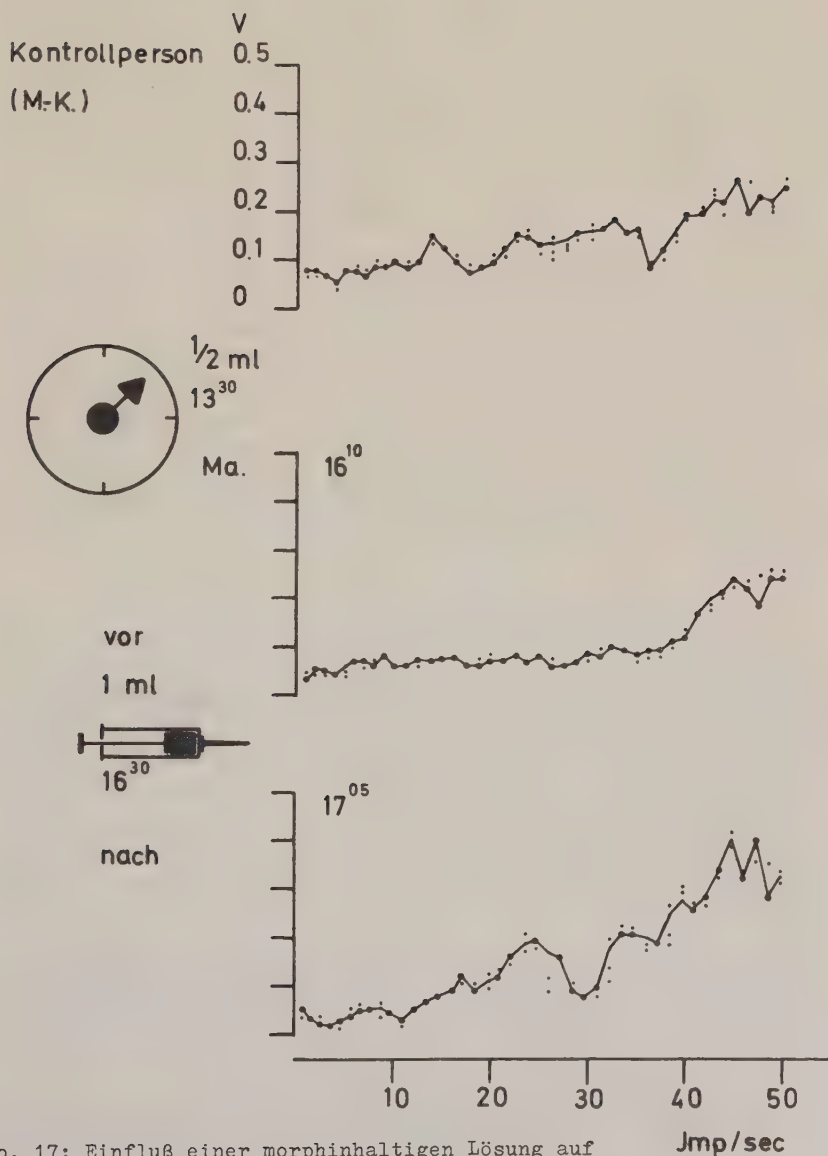


Abb. 17: Einfluß einer morphinhaltigen Lösung auf den Verlauf der Phosphenschwellenkurve des dunkeladaptierten Auges eines Süchtigen.

Während an einem Auge der süchtigen Probanden vor und nach der Injektion je eine Phosphenschwellenkurve unter hell- und Dunkeladaptation gemessen wurde, konnte am anderen Auge die Frequenzabhängigkeit retinographischer Potentiale bestimmt werden. Die dabei gewonnenen Amplituden-Frequenz-Diagramme des Flicker-Retinogramms der drei Morphinaddikten sind in den Abbildungen 18, 19 und 20 zu finden. In diesen Darstellungen ist das jeweils erste Diagramm die Kontrollkurve, die wieder für Vergleichszwecke gedacht ist.

Die lange Drogenabstinenz, aufgrund derer die Versuchsperson He., wie bereits erwähnt, unangenehme Entzugserscheinungen zu ertragen hatte, schien die Struktur der Amplituden-Frequenzkurve des Retinogramms in analoger Weise beeinflußt zu haben wie diejenige der Phosphenschwellenkurve des dunkeladaptierten Auges (Abb. 18). Statt äquidistant gelegener Maxima und Minima, wie das entsprechende Diagramm der Kontrollperson erkennen läßt, fand sich im Amplituden-Frequenz-Diagramm des süchtigen He. eine dichte Folge schmalere "Stufen", die man als retinographische Korrelate der gleichfalls dicht gelegenen Maxima und Minima seiner Phosphenschwellenkurve deuten könnte.

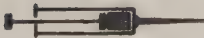
Entgegen der 35 Minuten nach erfolgter Injektion gemessenen Phosphenschwellenkurve des Probanden He., die eine gewisse Ähnlichkeit, im Sinn einer sich anbahnenden Normalisierung mit der Kurve des Kontrollprobanden erkennen ließ, hatte sich die Frequenzabhängigkeit retinographischer Potentiale unmittelbar nach der Injektion jedoch nicht normalisiert, wie das Amplitudenfrequenzdiagramm, das etwa 15 Minuten nach der Injektion gemessen wurde, deutlich zeigt. Es wies nämlich immer noch jene dichten Folgen enger Stufenbildungen auf, die sich bereits vor der Injektion des Rauschgiftes dargestellt hatten.

Im Gegensatz zu dem Drogenaddikten He., hatten die beiden Süchtigen Mi. und Ma., wie bereits erwähnt, am Tag der Untersuchung einige Injektionen mit demselben Rauschmittel vorgenommen, sodaß sich zum Zeitpunkt der Messungen die Entzugsphänomene bei beiden in Grenzen nielten. Ebenso wie bei den Phosphenschwellenkurven des dunkeladaptierten Auges nach der jeweiligen Injektion eine Ausprägung lokaler

Kontrollperson
(M.-K.)



vor
1 ml



15
20
nach

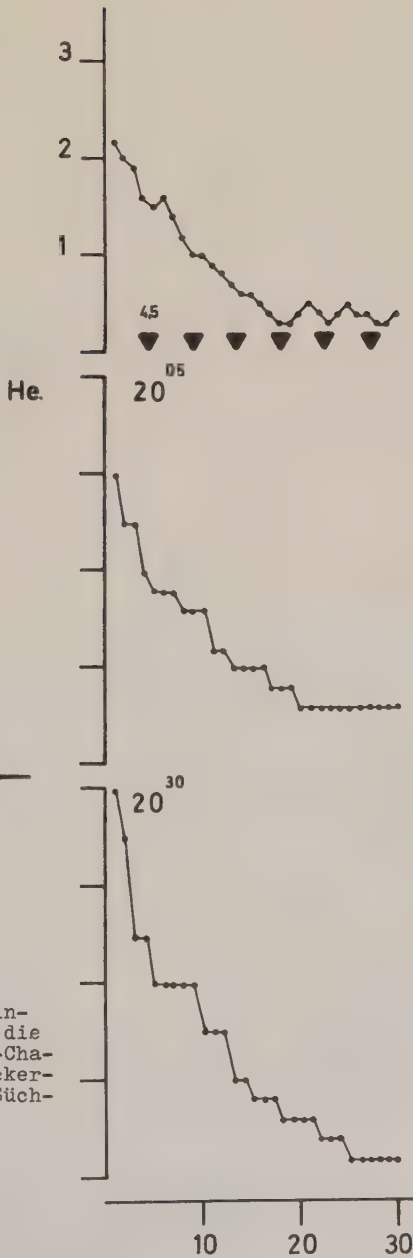


Abb. 18:

Einfluß einer morphin-
haltigen Lösung auf die
Amplituden-Frequenz-Cha-
rakteristik des Flicker-
Retinogramms eines Süch-
tigen.

Kontrollperson
(M:K.)

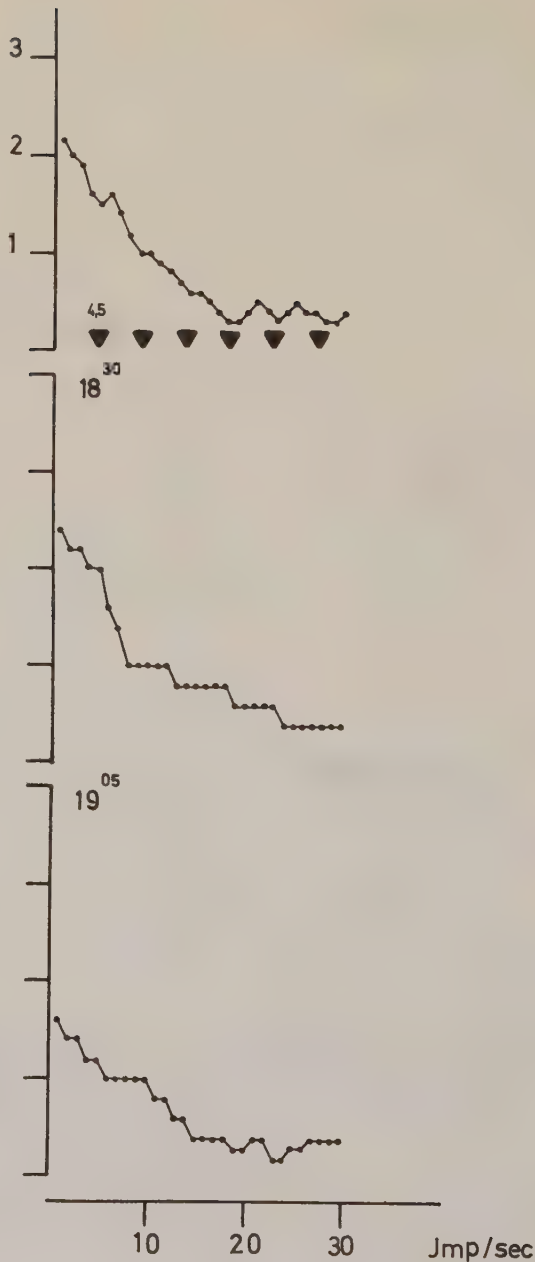
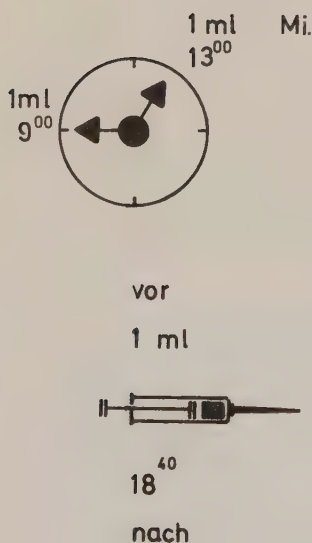


Abb. 19:

Einfluß einer morphin-
haltigen Lösung auf die
Amplituden-Frequenz-Char-
akteristik des Flicker-
Retinogramms eines Süch-
tigen.

Kontrollperson
(M.-K.)



$\frac{1}{2}$ ml
13³⁰

vor

1 ml

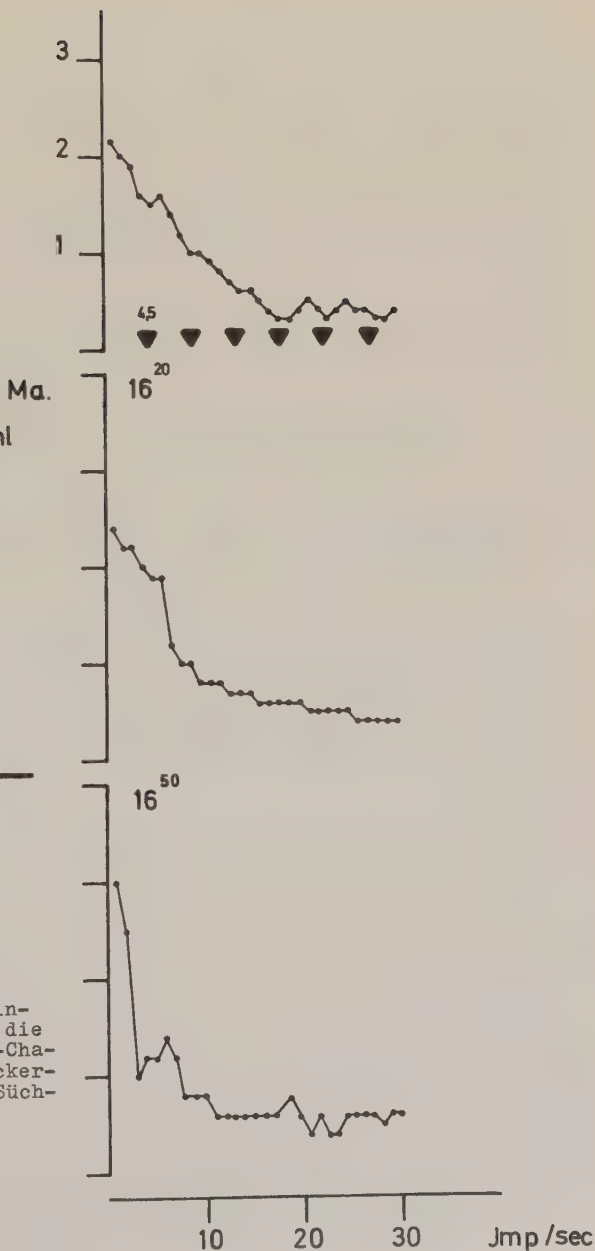


16³⁰

nach

Abb. 20:

Einfluß einer morphin-
haltigen Lösung auf die
Amplituden-Frequenz-Cha-
rakteristik des Flicker-
Retinogramms eines Sük-
tigen.



Maxima und Minima zu finden war, also eine Normalisierung stattfand, konnten die gleiche Tendenz auch im Amplituden-Frequenz - Diagramm von Mi. und Ma. festgestellt werden.

So fanden sich in der Kurve des retinographischen Diagramms von Mi. (Abb. 19) nach der Injektion Mulden- und Gipfelbildungen, die vorner nicht vorhanden waren.

Ähnlich deutlich wie die Phosphenschwellendiagramme ließen die Amplituden-Frequenz-Kurven der Versuchsperson Ma. (Abb. 20) die "normalisierende" Wirkung der Droge erkennen. Analog traten im retinographischen Diagramm nach Injektion des Suchtmittels eindeutig Mulden und Gipfel, also Strukturen auf, während sich sein Verlauf vorher durch eine regelrechte Monotonie auszeichnete.

Zusammenfassend kann also festgestellt werden, daß durch die Einwirkung von Morphin die **M a k r o s t r u k t u r** einer Phosphenschwellenkurve, die bei Helladaptation gemessen wurde, **z e r - s t ö r t** wird. Die **M i k r o s t r u k t u r**, die normalerweise bei Dunkeladaptation allein vorhanden und im Stadium des Entzugs abgebaut ist, wird durch die Wirkung des Alkaloids wieder **f o r - m i e r t**. Ein ähnlicher Normalisierungseffekt tritt beim Amplituden-Frequenz-Diagramm der Flicker-Retinographie auf.

DISKUSSION

Die Messungen der Phosphenschwellen an gesunden Probanden lieferten unter Helladaptation Kurven, deren typische Makrostruktur mit zunehmender Dunkeladaptation schwand, so daß letztlich nur mehr eine Mikrostruktur vorhanden war. Makro- und Mikrostruktur ließen eine mathematische Gesetzmäßigkeit erkennen, derzufolge bei ungeraden Vielfachen einer Grundfrequenz lokale Minima, bei geraden Vielfachen lokale Maxima der elektrischen Erregbarkeitsschwelle auftreten. Ein ähnliches Verhalten zeigte auch das Amplituden-Frequenz-Diagramm des Elektroretinogramms.

Besonders aufgrund dieser eben erwähnten mathematischen Beziehungen, die den Verlauf der Schwellenkurve bestimmen, können *Zwei n e r v ö s e M e c h a n i s m e n* angenommen werden, die für die Ausbildung der Makro- und der Mikrostruktur verantwortlich sind und die sich - funktionell betrachtet - nur durch die Zeitkonstanten ihrer jeweiligen Grundfrequenz unterscheiden.

Dank der ausgeprägten verschiedenartigen Empfindlichkeit gegenüber dem Adaptationsgrad kann man weiterhin den ersten Mechanismus, der die Makrostruktur der Helladaptationsschwelle determiniert, mit dem *p h o t o p i s c h e n*, den zweiten Mechanismus mit dem *s k o t o p i s c h e n* Sehprozeß in Verbindung bringen.

Zur Deutung der mathematischen Gesetzmäßigkeit, die die Makro- und Mikrostruktur der Phosphenschwellendiagramme bestimmt, bietet sich die Arbeitshypothese des *n e g a t i v e n F r e q u e n z f i l t e r v e r h a l t e n s* an: Diejenige synchrone Erregung, die jeder der elektrischen Reizimpulse in einer retinalen Neuronenpopulation auslöst, könnte nach einer Latenzzeit τ eine Hemmung eben dieser Neurone bewirken. Folgt nun der nächste Reizimpuls dem vorausgegangenen gerade mit jenem zeitlichen Abstand τ , so muß er mit dieser Hemmungsphase *k o i n z i d i e r e n* und damit einen geringeren Reizerfolg haben, als der erste elektrische Stimulus. Einer gewissen Verminderung ungeachtet, wird die Erregung der retinalen Zellpopulation befähigt sein, ihrerseits die Hemmung des nachfolgenden dritten Reizes zu bewerkstelligen. Impulsserien einer Frequenz, die dem reziproken Wert von τ entspräche, lösten daher im Mittel

eine geringere retinale Erregung aus, als Serien einer etwas kleineren oder größeren Frequenz.

Anhand der Überlegungsskizze in Abb. 21 ist weiterhin ersichtlich, daß jede Vervielfachung jener Frequenz $\frac{1}{\tau}$ zwischen den Reizimpulsen zeitliche Abstandsbeziehungen schafft, aufgrund derer sich jene Eigenhemmung einer retinalen Neuronenpopulation besonders entfalten kann. So koinzidiert im Fall einer Verdoppelung von $\frac{1}{\tau}$ jeweils der übernächste Reizimpuls mit einer Hemmungsphase, welche von einem Stimulus der Serie ausgelöst wurde. Der postulierte Hemmungsmechanismus wirkte somit als **n e g a t i v e r F r e q u e n z f i l t e r**, der Impulsserien ganzer Vielfacher eines Wertes $\frac{1}{\tau}$ teilweise "absorbiert", während er Serien anderer Frequenzen besser zur Wirkung kommen ließe. Diese frequenzabhängige Erregbarkeit retinaler Neuronen könnte das Auftreten lokaler Maxima der Phosphenschwelle erklären, die ebenfalls bei ganzen Vielfachen einer ersten Maximumfrequenz anzutreffen waren, wie die Versuchsergebnisse gezeigt hatten. Entsprechend wären gemäß dieses Frequenzfiltermechanismus die optimalen Anregungsfrequenzen (Minima) durch ungerade Vielfache einer Grundfrequenz des Wertes $\frac{1}{\tau}$ determiniert.

Auch die äquidistanten Mulden des retinographischen Amplituden-Frequenz-Diagramms können als lokale Minima der retinalen Erregung verstanden werden, durch die sich einer der schon diskutierten Frequenzfiltermechanismen kundgibt. Die bei den Versuchen ermittelte Grundfrequenz von $f_0 = 4,5/\text{sec}$ läßt in Blick auf die bei Dunkeladaptation durchgeführte Phosphenschwellenmessung und den dabei erhaltenen Grundfrequenzen von $f_0 = 5,5/\text{sec}$ und $6,0/\text{sec}$ den Schluß zu, daß der skotopische Mechanismus dafür verantwortlich ist.

Wie bereits im Abschnitt "Physiologie der Netzhaut" geschildert, kommen vor allem nach DOWLING und BOYKOTT (1966) und TAMAR (1972) als Mechanismen der lateralen Inhibition, bzw. hemmender Rückkoppelungs- oder Resonanzvorgänge retinaler Neuronen einerseits die bipolaren und Amakrinen, besonders aufgrund ihrer reziproken Verknüpfung, andererseits aber die Horizontalzellen mit ihren spezifischen Schaltungen zu den Photorezeptoren in Betracht. Diese beiden Funktionskreise, denen die oben genannten Frequenzfiltereigenschaften zugrundegelegt wurden, sind, wie schon erwähnt, histologisch gesichert. Auf dieser Ba-

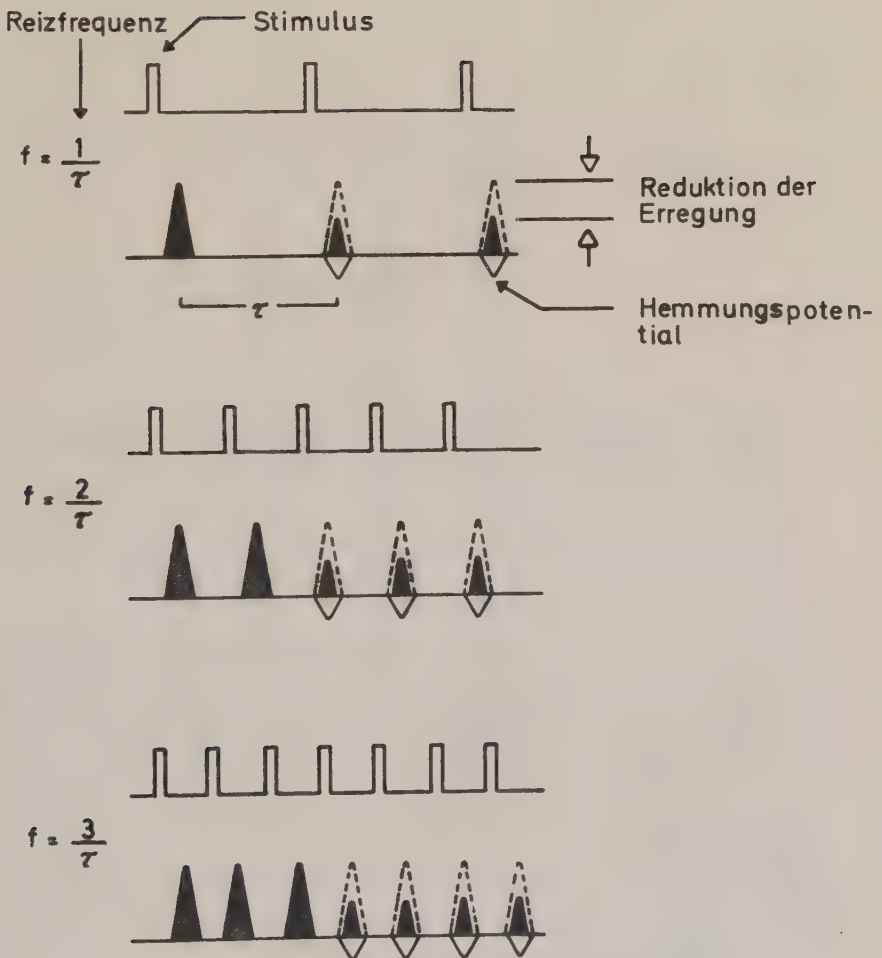


Abb. 21: Überlegungsskizze zur Wirkung des "inhibitorischen Koinzidenzfilters", der die harmonischen Zahlenverhältnisse zwischen den Frequenzwerten der Schwellenminima und -maxima zu deuten erlaubt.

sis konnte das in Abb. 22 dargestellte Teilfunktionsmodell der Retina entwickelt werden.

Wie in eben genannter Abbildung, halbschematisch gezeichnet, haben gewisse Bipolaren mit Amakrinen neurodendritische Verknüpfungen, nämlich die Bipolar-Amakrine- und die Amakrin-Bipolare-Synapse. Beide sind präsynaptisch zur Bipolar-Ganglienzell-Verbindung geschaltet. Diese reziproken Synapsen bewirken nun, daß die nervöse Aktivität der Bipolaren eine negative Rückkoppelung erfährt.

Zusätzlich schaffen laterale Verknüpfungen photopischer Rezeptorzellen (Zapfen) durch das Netzwerk der Horizontalen (siehe Abb.22) die Möglichkeit gegenseitiger Hemmung dieser Lichtsinneszellen.

Aufgrund der Verbindung der Bipolaren mit den Amakrinen und der Photorezeptoren mit den Horizontalzellen im Sinne einer lateralen hemmenden Interaktion, könnten beide Komplexe jeweils einen Frequenzfilter vom Funktionstyp eines negativen Koinzidenzfilters oben beschriebener Art bilden. In Abb. 22 sind die erregungsleitenden Zellen jeweils weiß, die hemmenden schwarz dargestellt.

Da es unter den Bedingungen der Elektrostimulation bekanntlich zu einer diffusen und gleichzeitigen Reizung sämtlicher Netzhautschichten kommt, wird sich die Tätigkeit beider Filtersysteme in der Erregbarkeit retinaler Neuronen und damit auch in der Schwellenkurve des Phosphens niederschlagen. Unter Helladaptation fanden sich, wie in Abb. 6 belegt, Phosphenschwellen, deren Kurvenbild in eine Makro- und Mikrostruktur aufgespalten werden konnte. Führt man nun die Makrostruktur auf die Frequenzfilterwirkung der photopischen Rezeptoren zurück, die Mikrostruktur aber auf eine Filterwirkung der Population der Bipolaren und Amakrinen, so ist einzusehen, daß erstere beim Übergang zur Dunkeladaptation zurücktritt.

Unter vollständiger Dunkeladaptation wird dann das Kurvenbild der Phosphenschwelle allein von der Mikrostruktur bestimmt, wie in Abb. 8 deutlich zu sehen war. Die Feststellung, in dieser Ausbildung der Struktur die Wirkung des Bipolar-Amakrinen-Frequenzfilters zu sehen, der ja ultrastrukturell gesichert ist, wird noch zusätzlich durch

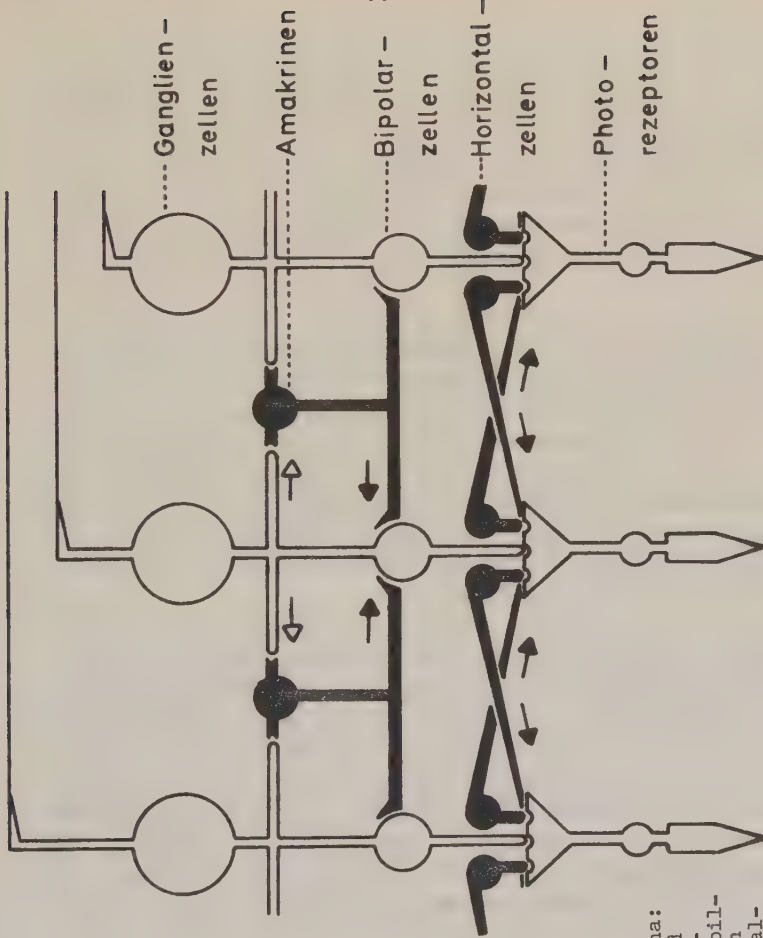


Abb. 22:

Teilfunktionsmodell der Retina: Erregungsleitende Zellen sind weiß, hemmende schwarz dargestellt. Die Photorezeptoren bilden auf Grund ihrer lateralen Verknüpfung mit den Horizontalzellen, die Bipolaren mittels ihrer reziproken Schaltung zu den Amakrinen je ein inhibitorisches Koinzidenzfilter.

die Ergebnisse der elektroretinographischen Vergleichsmessungen gestützt. Sie zeigten nämlich, daß die äquidistanten Mulden in ihren Amplituden-Frequenz-Diagrammen - wobei nach MÜLLER-LIMM-ROTH (1959) die Amplitude des retinographischen Potentials im Wesentlichen durch die Erregung der Bipolaren bestimmt wird - den gleichfalls äquidistanten Maxima der Phosphenschwellenkurven bei Dunkeladaptation entsprachen.

Die Versuchsergebnisse, die die Gruppe der Süchtigen lieferte, haben zunächst einmal gezeigt, daß Phosphenschwellenkurven, die unter Helladaptation gewonnen wurden, eine annähernd normale Makrostruktur aufwiesen, wenn der Proband im eindeutigen Entzug war. Eine Injektion einer morphinhaltigen Lösung zerstörte dann diese Struktur. Die tiefsten Punkte der Mulden, die sich ursprünglich auf ungerade Vielfache einer Grundfrequenz $f_0 = 13/\text{sec}$ projizierten, waren nun verschliffen oder eingeebnet (Abb. 12, 13, 14). Ähnliches ergab sich mit dem entsprechenden Maximum der Kurve.

Die Ausbildung jener Makrostruktur kann nun, wie sich im Vorangehenden gezeigt hat, als eine Funktion des photopischen Frequenzfiltermechanismus gesehen werden, dessen inhibitorisches Resonanzverhalten auf der reziproken Schaltung der Horizontalzellen und der Photorezeptoren beruht. Morphin stört also die Funktion dieses lateral inhibitierenden Systems dergestalt, daß die typische Eigenschaft des Filters, nämlich auf bestimmte Reizfrequenzen bevorzugt anzusprechen und andere zu absorbieren, aufgehoben wird. Mit zunehmendem Entzug tritt dann wieder eine Normalisierung der Arbeitsweise dieses Systems ein.

Die Phosphenschwellenkurven, die beim dunkeladaptierten Auge gemessen worden waren, wiesen, wenn der süchtige Proband unter starken Entzugssymptomen litt, eine auffallende Zerstörung der Mikrostruktur auf, gemessen an Kurven, die eine Kontrollperson geliefert hatte. Dies bedeutet, daß das andere Filtersystem, also der skotopische Filter, dessen Funktionselemente die Bipolaren und Amakrinen und deren typische Verknüpfung sind, nun im Entzug eine gestörte Arbeitsweise hatte. Besonders die auffallend dichten Folgen von Maxima und Minima in den entsprechenden Kurven des Pro-

banden He. (Abb. 15) lassen den Schluß zu, daß die Funktionsstörung des skotopischen Filters in einer Veränderung des sonst für ihn üblichen Zeitkonstantenwertes verstanden werden kann. Nach der Applikation eines morphinhaltigen Rauschmittels trat dann ein Normalisierungseffekt ein. Der Filter nahm wieder eine annähernd normale Tätigkeit auf, die sich dann in den folgenden Kurvenverläufen der Phosphenschwelle niederschlug (Abb. 15, 16, 17).

Auch im Elektretinogramm, besonders bei den Probanden Mi. und Ma. (Abb. 19 und 20), zeigte sich der normalisierende Effekt des Morphins in Blick auf den Verlauf der Amplituden-Frequenz-Charakteristik den ein gesunder Proband lieferte, deutlich, während im Entzug eine gegenteilige Wirkung zu bemerken war. Dieses fast identische Verhalten der Amplituden-Frequenzkurve des Flicker-Retinogramms und der Phosphenschwellenkurve des dunkeladaptierten Auges, das ursprünglich schon bei den Versuchen mit der Kontrollgruppe bezüglich der fast übereinstimmenden Grundfrequenzen deutlich wurde und nun auch hinsichtlich der Morphineinwirkung zutage trat, bestärkte nur noch zusätzlich die Annahme, daß beide Kurvenverläufe von ein- und demselben retinalen Filter, nämlich dem Bipolar-Amakrinen-Resonanzsystem angesteuert werden.

Insgesamt kann man sagen, daß das Alkaloid Morphin auf beide Filtersysteme eine g e g e n s ä t z l i c h e W i r k u n g hat. So zeigte sich beim photopischen Filter eine, hinsichtlich seiner Arbeitsweise, störende Wirkung, während beim skotopischen ein Normalisierungseffekt zustandekam. Genau umgekehrt verhielten sich beide Systeme in der Entzugsphase.

Gegensätzliche pharmakologische Wirkungen des Morphins, wie sie nun auch im Rahmen dieser Arbeit deutlich wurden, scheinen für das Alkaloid typisch zu sein. Man denke beispielsweise nur an seine schon erwähnte zentralhemmende Wirkung auf das Atemzentrum, bei gleichzeitiger zentraler Stimulation der Chemorezeptoren der area postrema, oder an den Spasmus des Blasensphinkters und des Pylorus, dem eine Ruhigstellung der Peristaltik des Duodenums gegenübersteht.

Ursache für den gegensätzlichen Effekt des Morphins auf den photoischen, bzw. skotopischen Filtermechanismus könnte einmal deren unterschiedliches Versorgungssystem sein. In die Blutbahn injiziert, dürfte die Droge die retinalen Photorezeptoren, die per diffusionem ernährt werden, in anderer Weise beeinflussen, als die Bipolaren, deren Ernährung durch das intraocculare Kapillarsystem sichergestellt ist.

Ein weiterer Grund könnte die im Gegensatz zur inneren Körnerschicht hohe NAD^+ - (Nicotinamid - Adenin - Dinucleotid) Aufladung der Photorezeptoren sein (MÜLLER-LIMMROTH 1959). Diese Co-Dehydrase spielt in Abhängigkeit zu der v o r ihr im für die Retina typischen Hexosevergärungszyklus wirksamen ATPase (Adenosintriphosphatase) eine wichtige Rolle (MARQUARDT 1951). In diesem Zusammenhang bestünde im Vorhandensein dieser ATPase und ihrer unterschiedlichen Konzentration in bestimmten retinalen Strukturen ein Anknüpfungspunkt zu den schon erwähnten Versuchen von RAY (1968) an Ratten, wobei natürlich die beschränkte Aussagefähigkeit von Tierversuchen in Bezug auf den Menschen berücksichtigt werden muß. Diese Experimente deuteten nämlich darauf hin, daß bei Morphinapplikation eine erhöhte ATPase - Aktivität eintritt. Verschieden hohe Enzymaufladungen retinaler Schichten, könnten dann unterschiedliche pharmakologische Wirkungen des Morphins teilweise erklären.

SCHLUSSFOLGERUNGEN

Die wenigen Beispiele, die sich im Rahmen dieser Arbeit beschreiben ließen, berechtigen natürlich noch nicht zu der Annahme, daß das Frequenzfilterverhalten der Retina und der Einfluß des Morphins auf diesen Mechanismus als voll geklärt anzusehen ist.

So kann man beispielsweise beim Studium der retinalen Ultrastruktur zu dem weitergehenden Schluß kommen, daß es sich bei den in dieser Arbeit beschriebenen beiden Koinzidenzfiltern, also den Bipolar-Amakrinen- und den den Horizontalzellen-Photorezeptoren-Funktionskreis, nur um Teilmechanismen handelt. Es wäre weiterhin möglich, sich diese beiden Systeme durch den von MEIER-KOLL (1971 und 1972 a) erkannten Ganglienzell-Amakrinen-Rückkoppelungskomplex ergänzt zu denken. Das rezeptive Feld mit seinen beiden, im funktionellen Antagonismus stehenden zentralen und peripheren Zonen, dessen histologisches Substrat Photorezeptoren, Horizontalzellen, Bipolare, Amakrine, Ganglienzellen und die jeweiligen Verknüpfungen sind (TAMAR 1972), könnte als übergeordneter Resonanzkreis die oben genannten drei Teilfiltermechanismen integrieren. Die schon erwähnte funktionelle Überlagerung der einzelnen rezeptiven Felder (HIWATASHI, YASUDA, NAGATA 1967) wäre dann als letzter retinaler Reglermechanismus zu verstehen. Es wird weiterer Versuche bedürfen, um die Physiologie der elektronenmikroskopisch gesicherten Ultrastruktur der Netzhaut vollends abzuklären.

Wie sich bei den Experimenten, die dieser Arbeit zugrundeliegen gezeigt hat, ist die pharmakologische Wirkung des Morphins auf die beiden Koinzidenzfilter gegensätzlicher Natur. So wird durch das Alkaloid der photopische Resonanzmechanismus, der im Stadium des Entzugs normal arbeitet, gestört, während der skotopische, im Entzug in seiner Funktion beeinträchtigt, sich normalisiert. In diesem Zusammenhang fiel zusätzlich auf, daß der Einfluß des Morphins auf die beiden eben erwähnten retinalen Filter *h o c h r e v e r s i b e l* ist. Doch die verhältnismäßig langen Zeiträume, über die hinaus die sichtigen Probanden *Opiatabusus* ge-

trieben hatten, im Durchschnitt waren es $1\frac{1}{2}$ Jahre, sprechen dafür, daß diese zwei Systeme, wahrscheinlich aber auch die anderen retinalen Strukturen, entweder eine hohe Kompensationsfähigkeit im Fall von irreversiblen, durch die Droge hervorgerufenen Zellschäden haben, oder, daß die Zell- und Verknüpfungselemente der Netzhaut trotz Einwirkung des Alkaloids für lange Zeit keinen bleibenden Schaden nehmen. Gerade die letzte Feststellung, daß es nämlich wahrscheinlich über lange Zeit hin zu **keinen** irreversiblen Zellschäden kommt, würde sich, auf höhere Zentren des ZNS bezogen, mit der Tatsache **decken**, daß beispielsweise der Intellekt des Morphinisten über lange Zeit erhalten bleibt (KUSCHINSKY und LÜLLMANN 1967) und letztlich keine bleibenden geistigen Schäden entstehen (DIETRICH 1969). Dies sollte natürlich nicht im Sinn einer Verharmlosung der Morphinsucht verstanden werden.

Ein weiteres Anliegen dieser Arbeit bestand darin, neben dem Studium des retinalen Frequenzfilterverhaltens und der Einflüsse des Morphins auf diese Funktionskreise mit den sich daraus ergebenden Folgerungen auch die Möglichkeit anzudeuten, daß die Methode der Elektrostimulation in Verbindung mit vergleichender Elektroretinographie als **Mittel neurologischer Diagnostik** im Bereich des ZNS verstanden werden kann.

ZUSAMMENFASSUNG

Im Rahmen der Behindertenbetreuung wurden seit 1972 bei der FORSCHUNGSSTELLE FÜR SOZIALE PÄDIATRIE UND JUGENDMEDIZIN der UNIVERSITÄT MÜNCHEN an blinden Kindern Phosphenschwellenmessungen im Sinne eines weiteren Beitrages zur Differentialdiagnose retinaler Erkrankungen durchgeführt. Die Ergebnisse dieser Untersuchungen, bei denen die Netzhaut elektrisch stimuliert wurde, ließen u.a. den Schluß zu, daß bestimmte retinale Elemente, deren Funktion auf dem Mechanismus der lateralen Inhibition beruht, wie ein Filter wirken, das für Reizfolgen bestimmter Frequenzen durchlässig ist, für andere jedoch nicht.

Vorliegende Arbeit hatte nun das Ziel, eine umfassendere Aussage über das "Frequenzfilterverhalten der Retina" zu ermöglichen. Dabei kam als Untersuchungsmethode erstmals die Kombination von Phosphenschwellenmessung und vergleichender Elektroretinographie zur Anwendung. Zum Zweck der Beeinflussung ebengenannter Filterfunktion wurde das Alkaloid Morphin gewählt. Das Untersuchungsgut bestand aus drei gesunden Versuchspersonen sowie drei Morphinisten.

Auf Grund der bei dieser Arbeit mittels Phosphenschwellenmessung erhaltenen Ergebnisse war es möglich, das Frequenzfilterverhalten als Ausdruck der Funktion vorwiegend zweier Filtersysteme zu sehen, wobei das eine dem photopischen, das andere dem skotopischen Mechanismus der Netzhaut zugeordnet werden konnte. Ferner wurde bei der Auswertung der Versuchsergebnisse ersichtlich, daß ihre Funktion einer eindeutigen mathematischen Gesetzmäßigkeit unterliegt. Die Experimente mit Morphin ergaben eine gegensätzliche und insgesamt reversible Beeinflussung beider Filter. Sämtliche Ergebnisse fanden in vergleichenden elektroretinographischen Messungen ihre Bestätigung.

LITERATUR

- ABE, Z.: Influence of adaptation on the strength-frequency curve of human eyes, as determined with electrically produced flickering phosphens.
Tohoku J. exp. Med. 54: 37 - 44 (1951)
- BARNETT, A.: Electrically produced flicker in darkness.
Amer. J. Physiol., 133: 205 - 206 (1941)
- BOURGUIGNON, G.: La chronaxie chez l'homme.
Masson u. Co. (1923)
- BOWMAN, M.A.: Quanta explanation of vision.
Docum. Ophtalm., 4: 23 - 115 (1950)
- BRINDLEY, G.S.: Responses to illumination recorded by micro-electrodes from the frog's retina.
J. Physiol. 134: 360 - 384 (1956)
- BROWN, K.T. and
WATANABE K. : Neural stage of adaptation between the receptors and inner nuclear layer of monkey retina
Science 143: 1113 - 1115 (1965)
- CARLSON, P.: Kurzes Lehrbuch der Biochemie.
Georg Thieme Verlag, Stuttgart (1966)
- CONE, R.A.: Early receptor potential: photoreversible charge displacement in rhodopsin.
Science, 155: 1123 - 1131 (1967)
- DIETRICH, H.: Psychiatrie in Stichworten.
Ferdinand Enke Verlag, Stuttgart (1969)
- DOWLING, J.E.: The site of visual adaptation.
Science, 155: 273 - 279 (1967)

DOWLING, J.E., and

BOYKOTT B.B. : Neural connections of the retina:
Fine structure of the inner plexi-
form layer. In Sensory Receptors.
Cold Spring Harbor Symposia on
Quantitative
Biology, 30: 393 - 402 (1965)

DOWLING, J.E., and

BOYKOTT, B.B. : Organization of the primate retina:
Electron microscopy.
Proc. Roy. Soc. (Bio.), 166: 80 - 111
(1966)

GRANIT, R. :

Sensory mechanismus of the Retina.
London-New York-Toronto: Oxford Uni-
versity Press (1947)

GRANIT, R. :

The organization of the vertebrate
retinal elements.
Ergebn. Physiol. 46: 31 (1950)

HARTRIDGE, H. :

The visual perception of fine detail.
Phil. Trans. B. 232: 519 (1947)

HESSE, E. :

Rausch-, Schlaf- und Genußgifte.
Ferdinand Enke Verlag, Stuttgart (1971)

HIWATASHI, K., YASUDA, M., and NAGATA, S. :

A model of the receptive fields in verte-
brate visual system.
Digest., 7 th. Int. Conf.Med. Biol. Eng.
Stockholm, 36: 5 - 478 (1967)

IWAMA, K. :

Die elektrische Erregbarkeit des mensch-
lichen Auges.
Tohoku J. exp. Med. 50: 71 - 77 (1949)

- KUFFLER, S.W.: Discharge patterns and functional organization of mammalian retina.
J. Neurophysiol., 16: 37 - 68 (1953)
- KUSCHINSKY, G. und
LÜLLMANN H. : Kurzes Lehrbuch der Pharmakologie.
Georg Thieme Verlag, Stuttgart (1967)
- MARQUARDT, P. : Fermente des Auges.
Aus: Tabul. biol. (sGrav.) 82: 2 - 143
(1951)
- MEIER-KOLL, A. : Experimentelle und theoretische Untersuchungen über ein Frequenzfilterverhalten der menschlichen Retina gegenüber elektrischen Impulsströmen.
Biomedizinische Technik, Band 16 (1971)
- MEIER-KOLL, A. : Differentialdiagnose von Retinaschäden mittels evozierter Lichtempfindungen (Elektrophosphene).
Albrecht v. Graefes Arch. klin. exp.Ophthalm.
184: 177 - 192 (1972 a)
- MEIER-KOLL, A.: Erste Erfahrungen mit der Elektrostimulation von Lichtempfindungen bei blinden Kindern.
Fortschritte d. Medizin, 90. Jg. Nr. 25:
907 - 909 (1972 b)
- MEIER-KOLL, A. : Elektrostimulation der Netzhaut zur ophthalmologischen Differentialdiagnose.
Biomed. Techn. Band 18 (1973)
- MEYER-SCHWICKERATH, G. und MAGUN, R.:
Über die selektive elektrische Erregbarkeit verschiedener Netzhautanteile.
v. Graefes Archiv f. Ophthalm. Bd. 151:
693 - 700 (1951)

- MISSOTEN, L. : Etude des batonnets de la rétine humaine
au microscope électronique.
Ophthalmologica, 140: 200 - 240 (1960)
- MOTOKAWA, K.: Periodic excitability of the human retina.
Jap. J. Physiol. 1: 16 - 21 (1950)
- MOTOKAWA, K.: Physiology of Color and Pattern Vision.
Igaku Shoin LTD, Tokyo
Springer Verlag, Berlin-Heidelberg-New York
(1970)
- MOTOKAWA, K. and
LEE M. : Retinal receptors isolated with AC method
and polychromatic theory.
J. opt. Soc. Amer., 43: 203 - 209 (1953)
- MOTOKAWA, K. and
IWAMA, K. : Color receptors of frog eyes as revealed by
electrical stimulation.
Tohoku, J. exp. Med. 50: 240 (1949)
- MOTOKAWA, K. and
IWAMA, K. : Resonance in electrical stimulation of the eye.
Tohoku J. exp. Med. 53: 201 - 206 (1950)
- MOTOKAWA, K. a. MITA T.:
Über eine einfachere Untersuchungsmethode und
Eigenschaften der Aktionströme der Netzhaut
des Menschen.
Tohoku, J. exp. Med. 42: 114 - 133 (1942)
- MOTOKAWA, K. a. SUZUKI, E. :
Analysis of the retinal processes by selective
inhibition.
Tohoku, J. exp. Med. 52: 349 - 359 (1950)
- MÜLLER-LIMMROTH, W.: Elektrophysiologie des Gesichtssinns.
Springer Verlag, Berlin-Göttingen-Heidel-
berg (1959)

- OTTOSON, D. a.
SVAETICHIN, G. : Electrophysiological investigations of the
origin of the ERG of the frog retina.
Acta physiol. scand. 29, Suppl., 106:
538 - 564 (1953)
- POLYAK, S. : The Vertebrate Visual System.
Chicago, U. of Chicago Pr., (1957)
- POPPELE, R.E., a.
MAFFEI, L. : Retinal responses with different background
light and psychophysical correlation
Arcn. Ital. Biol., 105: 189 - 200 (1967)
- REIN-SCHNEIDER : Physiologie des Menschen.
Springer-Verlag, Berlin-Göttingen-Heidelberg
(1964)
- RAY, A.K.: Adrenal catecholamines and related changes
during different phases of morphine admini-
stration, a histochemical study.
J. of Neurochemistry 15: 8 - 875 (1968)
- SCHMIDT, B.: Das Elektretinogramm.
Fortschr. Med. 89 Jg., Nr. 31 (1971)
- SCHWARZ, F.: Quantitative Untersuchungen über die optische
Wirkung sinusförmiger Wechselströme.
Z. Sinnesphysiol., 69:1-40 (1940)
- STARKESTEIN, E.: Lehrbuch der Pharmakologie, Toxikologie und
Arzneiverordnung.
F. Dentike-Verlag, Leipzig-Wien (1938)
- STRAUB, W.: Das Elektretinogramm.
36. Beih. klin. Mbl. Augenhk. Enke, Stuttgart
(1961)

- TAMAR, H.: Principles of Sensory Physiology.
Charles C Thomas, Publisher, Springfield,
Illinois, U.S.A. (1972)
- TAKAHASHI, R., MORI, H. and YOSHINO, T.:
Changes in electrical excitability of the
human eye for sinusoidal alternating currents,
caused by illumination with the white and mono-
chromatic lights. Nichiganshi (Jap.), 60:
727 - 734 (1956)
- VOGEL, V.H., ISBELL, H., CHAPMANN, K.W.:
Present status of narcotic addiction with parti-
cular reference to medical indications and compe-
rative addiction liability of newer and older
drugs.
J. Amer. Med. Assoc. 138: 1019 (1948)
- WALD, G. : Visual purple systems in fresh water fishes.
Nature, 139: 1017 - 1018 (1937)
- WALD, G. : The Distribution and Evolution of Visual Systems.
In Florkin, M. and Mason H.S. (Eds.): Compara-
tive Biochemistry, New York, Academic. Vol. I,
p., 311 (1960)
- WALD, G. : Molecular basis of visual excitation.
Science, 162: 230 - 239 (1968)
- WALLRAF, J. : Leitfaden der Histologie des Menschen.
Urban und Schwarzenberg, München und Berlin (1963)

DANKSAGUNG

Für die Überlassung des Themas und die anschließende wohlwollende Betreuung danke ich Herrn Prof.Dr.med.Th.HELLBRÜGGE. Herrn Prof.Dr.med.W.MÜLLER-LIMMROTH möchte ich für seine Tätigkeit als Gutachter, Herrn Prof.Dr.med.O.-E.LUND für seine Mitberichterstattung danken.

Sehr verbunden fühle ich mich Herrn Dipl. Physiker Dr.rer. nat.A. MEIER-KOLL, der mir stets mit sachkundigem Rat und tatkräftiger Unterstützung zur Seite stand. Danken möchte ich auch Frl.Dipl.Ing.H.SCHUH für manchen meßtechnischen Hinweis.

Herrn Dr.med.P.MOLITOR von der Drogenberatungsstelle des Stadtjugendamtes München sei für sein verständnisvolles Entgegenkommen ebenfalls herzlich gedankt.

LEBENS LAUF

Am 1.3.1942 wurde ich als Sohn des Direktors an Volksschulen, Augustin Neilmair, und seiner Ehefrau Magdalena, geb. Luginger, in München geboren.

Von 1948 - 1953 besuchte ich die Volksschule und anschließend das humanistische Gymnasium (1953 - 1962) in München. Nach bestandener Reifeprüfung leistete ich den Wehrdienst bei der Sanitätstruppe ab und begann im Wintersemester 1964/65 das Studium der Medizin an der Ludwig-Maximilians-Universität München, das ich 1972 mit dem Staatsexamen abschloß.

Ab 1.12.1972 arbeitete ich an der "Forschungsstelle für soziale Pädiatrie und Jugendmedizin der Universität München" an der Durchführung meiner Dissertation.

Vom 15.11.1973 bis 31.12.1973 war ich dann am Kreiskrankenhaus in Oberviechtach als Medizinalassistent tätig. Seit 1.1.1974 arbeite ich am Kreiskrankenhaus Nabburg ebenfalls als Medizinalassistent.

